GREGG M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII
GREGG M. SINCLAIR LIBRARY
UNIVERSITY OF HAWAII

EXPERIENTIA

EST EXPERIENTIA SCIENTIA PARACELSUS

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. II - Fasc. 10 15. X. 1946 Fr. 2.—

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

OSCAR A. M. WYSS: Excitatory and inhibitory Pathways involved in lower Reflex Integration 381
Z. M. BACQ: Substances thioloprives (suite) 385
W. KUHN: Zur Diskussion über die Homogenität des Erdinnern 391
K. v. FRISCH: Die «Sprache» der Bienen und ihre Nutzanwendung in der Landwirtschaft . . 397

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen
Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

D. J. FINNEY: Latin squares of the sixth order 404
O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH: Hemmungswirkung verschiedener Chinone auf die Eiweißspaltung durch Papain 405
K. BALENOVIĆ: Über die Entstehung von Dehydracetsäure und ihren Analogen bei der Oxydation der α, γ, δ, ζ-Tetraketone mit Bleitetraacetat 406
A. WETTSTEIN: Molke und andere Naturstoffe als Substrate für Penicillien bei der Penicillinherstellung 407
CH. MEYSTRE und A. WETTSTEIN: Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Δ^4-Keto-steroide 408
G. ANNER und K. MIESCHER: Synthetische Versuche in der Doisynolsäurereihe 409
W. MINDER und A. LIECHTI: Über den Temperatureinfluß bei der Strahlenoxydation von Ferrosulfat 410
S. LIEBERMAN: Steroid Thiazolidines, their possible Biochemical Significance 411
K. LAKI and L. LORÁND: On the Inactivation of Thrombin 412
M. DUBUISSON: Séparation, par voie chimique, des myosines α et β 412
G. FÅHRAEUS: Enzyme Preparations from Cellulose-Decomposing Bacteria 413
J. ZWISLOCKI: Über die mechanische Klanganalyse des Ohrs 415

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen - Recensioni - Reviews

Radiocristallographie. Par André Guinier (Dunod, Paris 1945) (Ref. W. Nowacki) 417
Laboratory Manual of Spot Tests. By Dr. Fritz Feigl (Academic Press Inc., New York 1943) (Ref. D. A. Prins) 417

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum – Sixth International Congress on Experimental Cell Research – Atomic Scientist's Association 418/420

Q1
A1E9

«Experientia» publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;

2. de *brèves communications;*

3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi,* in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;

2. *brevi relazioni;*

3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni,* come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;

2. kurze *vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;

3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher,* durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;

2. to publish *brief reports;*

3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings,* as well as through other communications.

EXPER.

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an fr. 20.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 24.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen,* Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Das Jahresabonnement kostet in der Schweiz Fr. 20.—; im Ausland Fr. 24.—. Preise in Schweizer Währung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: 1/1 Seite Fr. 200.—, 1/2 Seite Fr. 120.—, 1/4 Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen,* Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

---

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo è di fr. 20.— per la Svizzera; all'estero fr. 24.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: 1/1 pag. fr. 200.—, 1/2 pag. fr. 120.—, 1/4 pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen,* Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.—, by annual subscription by inland-mail fr. 20.—; other countries fr. 24.—. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: 1/1 page fr. 200.—, 1/2 page fr. 120.—, 1/4 page fr. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen,* Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

EINFÜHRUNG IN DIE PHYSIOLOGISCHE EMBRYOLOGIE

VON

F. E. LEHMANN

außerordentlicher Professor der Zoophysiologie, der vergleichenden und experimentellen Morphologie an der Universität Bern

Die Embryologie hat in den letzten Jahrzehnten eine grundlegende Wandlung erfahren; sie bedarf heute neben den unerläßlichen morphologischen in zunehmendem Maße auch der physiologischen Methoden. Beide Forschungsweisen sind aufs engste miteinander verknüpft. Daher macht es sich die vorliegende Einführung zur Aufgabe, die Fundamente der physiologischen Embryologie, die normale Entwicklung und die Ergebnisse der mikrochirurgischen Experimente zum Determinationsgeschehen, insbesondere zum Organisatorproblem, systematisch darzustellen.
Das Werk richtet sich in erster Linie an Biologen und Mediziner, und zwar an fortgeschrittene Studierende wie an Forscher.

INHALT

1. Buch: Echinodermen

1. Teil: Normogenese – 2. Teil: Entwicklungsmechanik – 3. Teil: Physiologische Embryologie – 4. Teil: Zusammenfassende Übersicht über Organisation und Funktionen der Hauptphasen der Frühentwicklung der Echinodermen.

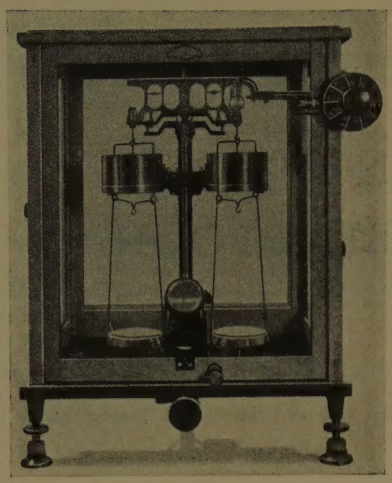
2. Buch: Amphibien

1. Teil: Normogenese – 2. Teil: Die Plasmabereiche des Amphibieneies – 3. Teil: Von den Eiplasmen zu den Blastemen der Blastula – 4. Teil: Die Funktionen der Blasteme bei der Bildung des embryonalen Grundplanes (Gastrulation und Neurulation) – 5. Teil: Übersicht über die funktionelle Bedeutung der Hauptphasen in der Frühentwicklung der Amphibien – 6. Teil: Organisator, Teratome und Neoplasmen. Schlußbetrachtungen: Wirkstoffe und Formbildung.

414 Seiten mit 132 Abbildungen und 17 Tabellen
in Ganzleinenband Fr. 38.–, broschiert Fr. 34.–

Zu beziehen durch die Buchhandlungen

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL



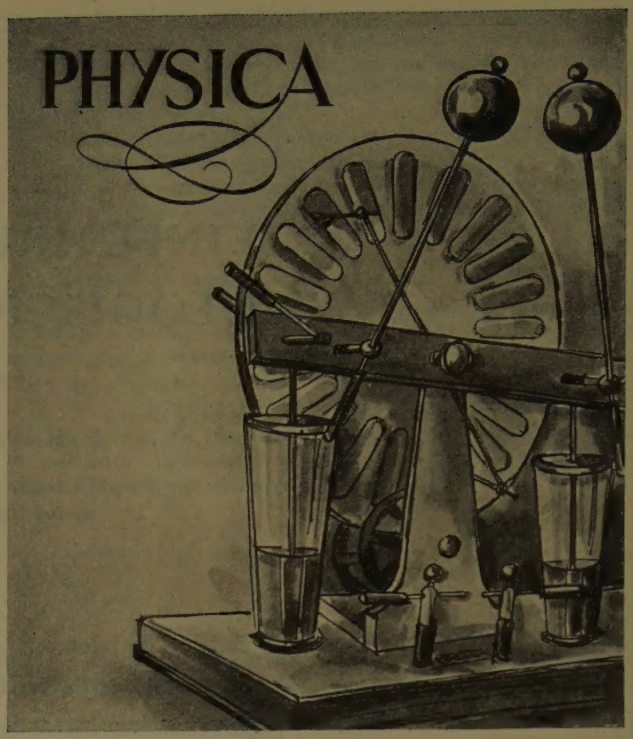
Analysenwaagen

Sartorius Type DP 3 sind sofort lieferbar.

Verlangen Sie Offerte

CARL KIRCHNER AG., BERN

Freiestraße 12 Telephon 2 45 97



ARTHUR UTZ BERN / WERKSTÄTTEN FÜR PHYSIKALISCHE APPARATE

HELVETICA PHYSICA ACTA

Vol. XIII (1940) Nr. 2, zu kaufen gesucht.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Band I (1946) Heft 1 und 3 zu kaufen gesucht.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10

ZEITSCHRIFT FÜR SCHWEIZERISCHE ARCHÄOLOGIE UND KUNSTGESCHICHTE

1. Jahrgang 1939, zu kaufen gesucht.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10

HELVETICA PHYSICA ACTA

Jährlich 6 *bis* 8 *Hefte*

Abonnementspreis:

Schweiz Fr. 28.–, *Ausland Fr.* 34.–

Die «Helvetica physica acta» sind das offizielle Organ der Schweiz. physikalischen Gesellschaft. Sie enthalten weitaus den größten Teil aller in der Schweiz oder von Schweizern im Ausland veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten aus allen Gebieten der Physik, sowohl experimentelle als auch theoretische Untersuchungen. Die Arbeiten erscheinen in den schweizerischen Landessprachen. – Für Mitglieder der Schweiz. physikalischen Gesellschaft ist der Abonnementspreis in der Schweiz Fr. 18.50, im Ausland Fr. 24.–.

VERLAG BIRKHÄUSER AG.

BASEL

EXPERIENTIA

Vol. II - Fasc. 10 Pag. 381–420 15. X. 1946

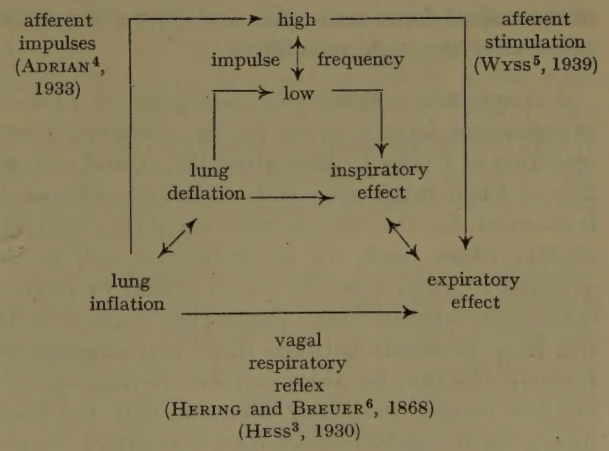
Excitatory and inhibitory Pathways involved in lower Reflex Integration

By Oscar A. M. Wyss, Geneva[1]

Recent investigations have brought more detailed information as to Sherrington's fundamental concept of the neuronic structure of elementary reflexes (Sherrington[2], 1906; Creed[3] *et al.*, 1932). Thus the work of Eccles[4] (1936), Gasser[5] (1937), Barron and Matthews[6] (1938), Lorente de Nó[7] (1939), Gesell[8] (1940), Bremer[9] and co-workers (1942), Lloyd[10] (1944) and of many others provides the basis for a better understanding of the intimate mechanisms concerned in reflex excitation and inhibition.

The object of the present contribution is to suggest a possible mechanism of simultaneous excitatory and inhibitory action in one and the same reflex. The neuronic arrangement herein referred to as the basic functional structure of an elementary reflex derives from experimental data obtained by systematic analysis of vagal respiratory reflexes (Wyss[11], 1939–1944). Its general significance for spinal reflexes and its bearing upon characteristic features of reflex action, such as summation, after-discharge and rebound, have also been pointed out by Wyss[12] (1944). This attempts to explain the central distribution of reflex facilitation and inhibition resulting from the stimulation of a particular afferent fibre system.

Schulgin[1] (1910) and Rice[2] (1938) were the first to show that the nature of the respiratory effect produced by afferent stimulation of the cut vagus nerve in the neck of the rabbit depends on stimulus frequency. Unaware of these earlier findings, Wyss made the same observations in 1939 and related them closely to the pulmonary inflation and deflation reflexes as described by Hess[3] (1930) and to the frequency of impulses discharged by the pulmonary stretch receptors on gradually increasing lung inflation (Adrian[4], 1933). Stimulation at low frequencies, like deflation of the lungs,



gives rise to a characteristic inspiratory effect, whereas with higher frequencies or lung inflation, a typical expiratory effect is obtained. The essential mechanism of expiration being inhibition of inspiration, this result means that, on the central inspiratory activity, afferent impulses with low frequencies have an excitatory effect and, with higher frequencies, an inhibitory one. By interfering stimulation of both vagus nerves, some evidence has also been provided in support of the

[1] Institut de Physiologie, University of Geneva, Switzerland.

[2] C. S. Sherrington, The integrative action of the nervous system. London: Constable 1906.

[3] R. S. Creed, D. Denny-Brown, J. C. Eccles, E. G. T. Liddell and C. S. Sherrington, Reflex activity of the spinal cord. London: Oxford Univ. Press 1932.

[4] J. C. Eccles, Erg. Physiol. *38*, 339 (1936); Physiol. Rev. *17*, 538 (1937); Ann. Rev. Physiol. *1*, 363 (1939); J. Neurophysiol. *9*, 87 (1946).

[5] H. S. Gasser, Harvey Lectures *32*, 169 (1937).

[6] D. H. Barron and B. H. C. Matthews, J. Physiol. *92*, 316 (1938).

[7] R. Lorente de Nó, J. Neurophysiol. *2*, 402 (1939).

[8] R. Gesell, Erg. Physiol. *43*, 477 (1940); Schweiz. med. Wschr. *71*, 398 (1941).

[9] F. Bremer, V. Bonnet and J. Moldaver, Arch. int. Physiol. *52*, 1, 215 (1942); F. Bremer and V. Bonnet, Arch. int. Physiol. *52*, 153 (1942).

[10] D. P. C. Lloyd, Physiol. Rev. *24*, 1 (1944).

[11] O. A. M. Wyss, Pflügers Arch. *242*, 215 (1939); *243*, 457 (1940); Schweiz. med. Wschr. *71*, 290 (1941); *73*, 961 (1943); Helv. physiol. acta *1*, 301 (1943); C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève *61*, 63 (1944).

[12] The author's scheme of a dual internuncial neurone connection accounting for excitation and inhibition in vagal as well as in simple spinal reflexes (Wyss, 1944) has been taken up by Marcel Monnier (Schweiz. med. Wschr. *75*, 296 [1945]; Schweiz. Arch. Neurol. *56*, 313 [1946]) in order to apply this new conception to neurological problems. It must however be emphasized that, thus to transpose this particular neuronic arrangement on the transverse section of the gray matter of the spinal cord, does not tally any more with the scheme's original meaning, and must have been done for reasons not mentioned in the two papers.

[1] S. Schulgin, Z. allg. Physiol. *10*, 367 (1910).

[2] H. V. Rice, Amer. J. Physiol. *124*, 535 (1938).

[3] W. R. Hess, Pflügers Arch. *226*, 198 (1930).

[4] E. D. Adrian, J. Physiol. *79*, 332 (1933).

[5] O. A. M. Wyss, Pflügers Arch. *242*, 215 (1939).

[6] E. Hering and J. Breuer, Sitzber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. Abt. 2, *58*, 909 (1868).

view that only one set of afferent fibres is involved in this inspiratory-excitatory and inspiratory-inhibitory reflex. The two antagonistic responses, then, are due to different summation phenomena, occurring at the level of the respiratory centre. It has been suggested that the expiratory effect, i. e., the inspiratory inhibition, is brought about by the opening, due to the increasing frequency of afferent impulses, of a new central path, which exerts a direct inhibition either on the central inspiratory activity, or on the spinal inspiratory motoneurones (WYSS[1], 1940).

Separate mechanical destruction in the floor of the fourth ventricle of either an inspiratory or an expiratory reflex centre with the ensuing elimination of only the inspiratory or only the expiratory component of the vagal respiratory reflex (BARTORELLI and WYSS[2], 1941) gave further strong support to the assumption of a dual reflex pathway with two distinct "centres" for the inspiratory and the expiratory effect. These two primary reflex centres have recently been localized in the nucleus of the tractus solitarius and the adjacent part of the lateral reticular formation, at a more cranial level for the "expiratory centre" (ANDEREGGEN, OBERHOLZER and WYSS[3], 1946), a more caudal level for the "inspiratory centre" (WYSS and CROISIER[4], 1943; OBERHOLZER, ANDEREGGEN and WYSS[5], 1946). They are distinctly, but not more than two millimeters, apart from each other and correspond to the entrance of the vagal root fibres.

A simple neurophysiological interpretation of these experimental facts is given by the schematic representation of Figure 1, illustrating the central disposition of vagal inspiratory and expiratory reflexes. It is assumed that the afferent impulses in the vagal pulmonary fibres reach the inspiratory as well as the expiratory centre, either by means of fibre bifurcation or in wholly separate fibres. Further histological studies will have to decide between these two alternatives. However this may be, at low impulse frequencies, such as those coming from lung deflation, only the inspiratory centre will be excited, for the expiratory centre is believed to have a much lesser "summation power" than the inspiratory one. But with higher frequencies, as elicited in the same afferent fibres by lung distension, the expiratory centre will also be excited and now its inhibitory action on the inspiratory activity will predominate. Thus by gradually increasing lung volume or afferent stimulation frequency, the initial inspiratory facilitation will be converted into an inhibition of inspiratory tendency, i. e., the inspiratory effect will subside and be replaced by an expiratory one (see WYSS[1], 1939, Fig. 3).

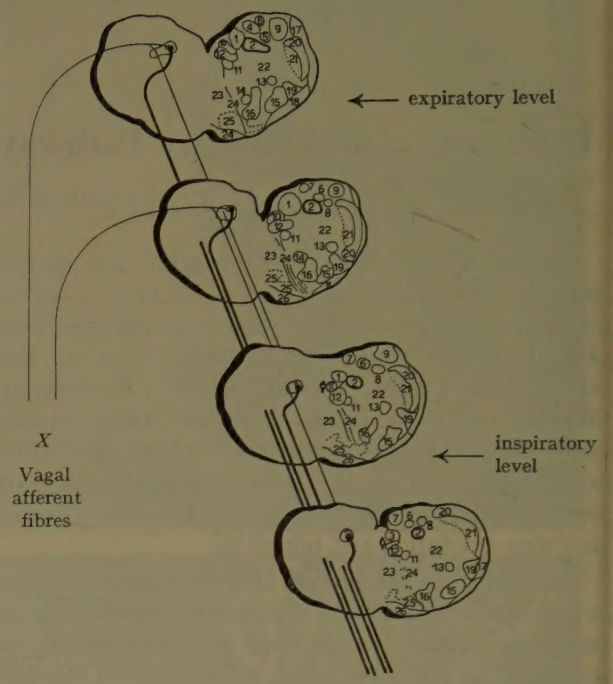


Fig. 1. Location of vagal respiratory reflex centres in the nucleus of the Tractus solitarius. Transverse sections of the rabbit's Medulla oblongata at one millimeter distance from each other, and corresponding to plates XXXIV—XXXVII of the Atlas of WINKLER and POTTER[2] (1911). *X*: afferent pulmonary fibres of the vagus nerve. *1* Nucleus dorsalis nervi X – *2* Fasciculus solitarius et nucleus fasciculi solitarii – *3* Nucleus dorsalis nervi XI – *4* Nucleus descendens nervi VIII – *5* Radix descendens nervi VIII – *6* Nucleus Burdach – *7* Nucleus Goll – *8* Nucleus Monakow – *9* Nucleus proprius corporis restiformis – *10* Nucleus intercalatus Staderini – *11* Nucleus Roller – *12* Nucleus nervi XII – *13* Nucleus ambiguus – *14* Nucleus salivarius inferior – *15* Nucleus funiculi lateralis – *16* Tractus Deiters descendens – *17* et *18* Tractus spino-cerebellares dorsalis et ventralis – *19* Tractus rubro-spinalis – *20* Radix spinalis nervi V – *21* Substantia gelatinosa – *22* et *23* Formationes reticulares lateralis et medialis – *24* Nervus XII – *25* Oliva inferior – *26* Pyramis.

The most likely neuronic arrangement of the described reflex integration is shown in its simplest form by Figure 2. The afferent fibres or fibre collaterals (*a*) enter into synaptic connection with the neurones of both the inspiratory and the expiratory reflex centres. These two sets of central neurones lie in the same anatomical structure, but at a lower and a higher level respectively. They are to be considered as internuncial neurones acting in an opposite manner, i. e., excitatory and inhibitory, on the inspiratory motoneurones (*M*) of the spinal level. For the sake of a general application on reflex mechanisms, and supposing that expiration is primarily an inhibition of inspiratory activity, the inspiratory interneurone is indicated as excitatory (*E*), while the expiratory interneurone is described as in-

[1] O. A. M. WYSS, Pflügers Arch. *243*, 457 (1940).

[2] C. BARTORELLI and O. A. M. WYSS, Boll. Soc. ital. Biol. sper. *16*, 219 (1941).

[3] P. ANDEREGGEN, R. J. H. OBERHOLZER and O. A. M. WYSS, Helv. physiol. acta *4*, 213 (1946).

[4] O. A. M. WYSS and M. CROISIER, Helv. physiol. acta *1*, 89 (1943).

[5] R. J. H. OBERHOLZER, P. ANDEREGGEN and O. A. M. WYSS, Helv. physiol. acta *4*, fasc. 4 (1946).

[1] O. A. M. WYSS, Pflügers Arch. *242*, 215 (1939).

[2] C. WINKLER and A. POTTER, An anatomical guide to experimental researches on the rabbit's brain. Amsterdam: W. Versluys 1911.

hibitory (J). The excitatory interneurone (E), with its descending fibre entering into ordinary synaptic contact with the motoneurone (M) provides facilitation for the latter. The inhibitory interneurone (J) on the other hand, is believed to exert a direct inhibition on the motoneurone.

The possibility that the inhibitory influence of the interneurone J should appear not on the motoneurone, but at the level of the interneurone E, seems excluded by several experimental facts: (1) In the vagal respiratory reflex, the expiratory, i. e., inspiratory-inhibitory effect is by no means abolished after the removal of the inspiratory, i. e., excitatory centre (Bartorelli and Wyss[1], 1941; Oberholzer, Andereggen and Wyss[2], 1946). (2) Inhibition of inspiratory motoneurones has been obtained by electrical stimulation of descending spinal paths (Rijlant[3], 1940). (3) Direct

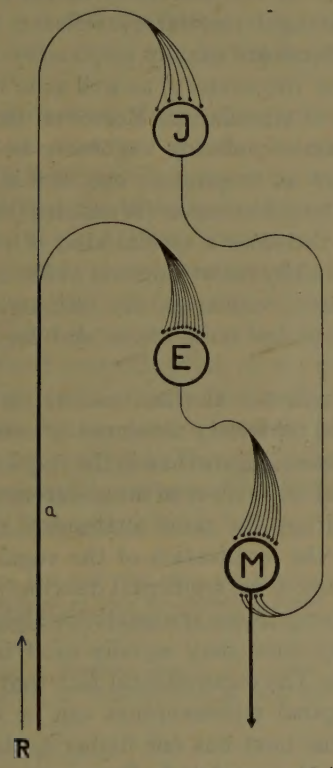


Fig. 2. Neuronic arrangement of excitatory and inhibitory reflex pathways.
R—a: afferent fibres from peripheral receptors.
E = excitatory, J = inhibitory internuncial neurone.
M = motoneurone.

inhibition of motoneurones has also been observed in the spinal two-neurone reflex system (Lloyd[4], 1941). A hitherto unknown mechanism must be at the bottom of this direct inhibitory action on neurones (Lloyd[5], 1944). Special inhibitory synapses lying on the axon hillock side of the soma may be involved as indicated in the scheme of Figure 2 (Wyss[1], 1942).

The intact reflex system presented in Figure 2 acts in the following manner. By weak or moderate stimulation of the peripheral receptors R, low-frequency trains of afferent impulses are arriving at, and impinging on, the interneurones E and J. But only the excitatory interneurone E is able to respond to those infrequent impulses, its "summation power" being high enough, and far higher than that of the inhibitory interneurone J. Thus, a weak or moderately intense stimulation will strongly activate the motoneurone M and will therefore give rise to an excitatory reflex response. With stronger afferent stimulation however, the increasing frequency of the centripetal impulses will also succeed in exciting the inhibitory interneurone J, which will now exert its inhibitory effect on the motoneurone M. This direct inhibition is supposed to supersede any activation through excitatory synapses and by its intervention, the discharge of the motoneurone M will be stopped at once, this in spite of a heavy synaptic bombardment continuously arising from the excitatory interneurone E. For there is no reason to believe that higher afferent frequencies should lose their excitatory influence on the interneurone E. On the contrary, some experimental evidence points to the fact that, during a period of reflex inhibition due to more frequent afferent impulses, the excitatory centre E must pursue its activity in the same, or even in a higher, state of excitation. Thus a reflex inhibition may be elicited by increasing afferent stimulation, but the excitatory component is ready to reassert its influence at any sudden release of the inhibitory activity (see below: rebound).

In the neuronic arrangement of Figure 2, the central distribution of excitation and inhibition is considered as depending upon different functional properties between the interneurones E and J. The former is regarded as having a higher "summation power" than the latter. Assuming temporal summation at afferent synapses, the greater facilitating ability may be explained by a more enduring local excitatory process at the cell surface of the interneurone E. But spatial summation could also account for this functional difference, provided that the only number of the afferent synapses be supposed to be greater at the surface of the interneurone E than at that of the interneurone J. A spatial summation would hold especially for physiological (asynchronous) excitation of the individual afferent fibres. In this case, the functional properties of the receiving cell surface may even be looked upon as identical in the two groups of internuncial neurones, though situated at different levels within the same anatomical structure. The descending fibre connec-

[1] C. Bartorelli and O. A. M. Wyss, Boll. Soc. ital. Biol. sper. *16*, 219 (1941).
[2] R. J. H. Oberholzer, P. Andereggen and O. A. M. Wyss, Helv. physiol. acta *4*, fasc. 4 (1946).
[3] P. Rijlant, C. r. Soc. Biol. *134*, 253 (1940); Mém. Acad. roy. Méd. Belgique *1*, fasc. 10 (1942).
[4] D. P. C. Lloyd, J. Neurophysiol. *4*, 184 (1941).
[5] D. P. C. Lloyd, Physiol. Rev. *24*, 1 (1944).

[1] O. A. M. Wyss, Rev. méd. Suisse romande *62*, 797 (1942).

tions, however, must be essentially different for these two internuncial neurones, their synapses at the site of the motoneurone being excitatory for the one, and inhibitory for the other. Nevertheless, a structural as well as functional similarity of the excitatory and inhibitory interneurones must not be overlooked and it might be logical to consider them both as derived from a common internuncial neurone type. The cells forming a higher level of the interneurone pool may be regarded as receiving a smaller number of afferent synapses and sending relatively more inhibitory efferents to the motoneurones, whereas the lower level interneurones would be covered with a greater number of afferent synapses, and connected with the motoneurones by much more, or even exclusively, excitatory synapses. It would thus be possible to explain this dual reflex integration on the basis of a most simple neuronic arrangement, for which however, no anatomical support has as yet been given. The vagal respiratory reflex centres may perhaps prove the very example for studying possible morphological differences in the afferent and efferent synaptic connections of functionally different internuncial neurones.

Several experimental findings point to a general application of the presented principle of neuronic arrangement on simple spinal reflexes. A likewise inhibitory action of higher frequencies upon the reflex contraction elicited by lower rates of stimulation has been observed in the spinal preparation of Batrachians (FRÖHLICH[1], 1909, VÉSZI[2], 1910, MATTHAEI[3], 1920, CROISIER[4], 1944) and mammals (BERITOV and BAKURADZE[5], 1940, BERNHARD and SKOGLUND[6], 1942). Corresponding summation phenomena have been described for single shock stimulation by BREMER[7] (1930), ECCLES and SHERRINGTON[8] (1931) and BERNSTEIN[9] (1937), and for inhibition and facilitation of the knee-jerk, by MALING[10] (1946). The rebound contraction is even more evident, and appears more frequently, in spinal than in the vagal respiratory reflexes, where it occurs only occasionally and takes the form of an inspiratory after-effect succeeding the expiratory response of a high rate stimulation of rather high intensity. It is worth noting that the spinal reflex rebound depends also upon the frequency of stimulation, i. e., it develops as soon as the reflex contraction becomes more and more inhibited, while the rate of afferent impulses increases (CROISIER[4], 1944). In order to explain the rebound by a post-inhibitory release phenomenon as originally put forward by SHERRINGTON and SOWTON[1] (1911), it may be assumed that the two internuncial neurones E and J of Figure 2 differ functionally in so far as the neuronic after-discharge is rather highly developed in the excitatory neurone E, whereas it scarcely exists in the inhibitory neurone J. Hence direct inhibition shows little or no after-effect and at the break of a high rate stimulation, the motoneurone M will continue to be stimulated for some time by the after-discharge of the interneurone E and will therefore respond to the withdrawal of the stimulus by a post-stimulative outburst of contraction. With lower frequency stimulation, where no inhibition occurs, a similar motor discharge follows the end of the stimulus like an ordinary "positive after-effect", i. e., the after-discharge of the interneurone E simply delays the subsidence of the excitatory motor reaction. Accordingly, in vagal respiratory reflexes, post-stimulative after-effects are usually inspiratory and this applies to lower (inspiratory) as well as to higher (expiratory) rates of stimulation. Moreover, the immediate effect of a non-stimulating vagotomy is, as far as it occurs, always an inspiratory one, and is particularly enhanced by lung distension (WYSS and OBERHOLZER[2], 1946). It is therefore a special kind of rebound contraction, elicited by the withdrawal of the normal afferent stimulation which, in the different phases of breathing, contains both lower and higher impulse frequencies.

In spinal reflexes, the anatomical distribution of excitatory and inhibitory internuncial neurones is certainly much less accurate than in the respiratory centre. Assuming that both types of interneurones lie at different levels within the same anatomical structure, as indicated by the localization of the vagal respiratory reflex pathways, some segmental distribution, with the inhibitory interneurones at a relatively higher level than the excitatory ones, may equally exist in the spinal reflex centres. The experimental fact that a direct inhibition of spinal motoneurones can be obtained by stimulating the next but one higher ipsilateral dorsal root, whereas closer related afferents produce facilitation (LLOYD[3], 1941), may also support this view (See also: RENSHAW[4], 1946). But in spinal reflexes the single shock activation or inhibition of motoneurones proves to be a more important physiological mechanism than in vagal respiratory reflexes and it would even account for a somewhat different behaviour of the spinal reflex act, when elicited by afferent stimuli of various frequencies. Thus the initial phasic contraction, as observed by FRÖHLICH[5]

[1] F. W. FRÖHLICH, Z. allg. Physiol. *9*, 55 (1909).
[2] J. VÉSZI, Z. allg. Physiol. *11*, 168 (1910).
[3] R. MATTHAEI, Z. allg. Physiol. *18*, 281 (1920).
[4] M. CROISIER, Helv. physiol. acta *2*, 97 (1944).
[5] I. BERITOV and A. BAKURADZE, C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. *26*, 961, 965 (1940).
[6] C. G. BERNHARD and C. R. SKOGLUND, Acta physiol. Scand. *4*, 125 (1942).
[7] F. BREMER, C. r. Soc. Biol. *103*, 509 (1930).
[8] J. C. ECCLES and C. S. SHERRINGTON, Proc. roy. Soc. London B *107*, 535 (1931).
[9] S. BERNSTEIN, Amer. J. Physiol. *120*, 798 (1937).
[10] H. M. MALING, J. Neurophysiol. *9*, 317 (1946).

[1] C. S. SHERRINGTON and S. C. M. SOWTON, Proc. Roy. Soc. London B *83*, 435 (1911).
[2] O. A. M. WYSS and R. J. H. OBERHOLZER, forthcoming (1947).
[3] D. P. C. LLOYD, J. Neurophysiol. *4*, 184 (1941).
[4] B. RENSHAW, Amer. J. Physiol. *146*, 443 (1946).
[5] F. W. FRÖHLICH, Z. allg. Physiol. *9*, 55 (1909).

(1909) for higher rates of stimulation and described by this author as "Anfangstetanus" in opposition to the "Dauertetanus" of low frequency stimulation, finds its functional equivalent in vagal respiratory reflexes only under those rather exceptional conditions, where a single shock applied to the afferent vagus nerve is liable to produce a single twitch in the inspiratory muscles (Vagus-Zwerchfell-Reflex; Hoffmann, Schneider and Keller[1], 1931). It may happen then that a high-rate stimulation of vagal afferents gives rise to an early inspiratory contraction before the normal expiratory effect is fully developed. Such single twitch reactions, however, may not be regarded as the common physiological basis of reflex function. They must be considered, in the respiratory as well as in simple spinal reflexes, as special phasic manifestations of a more general tonic mechanism, i. e., they are brought about by a strong and synchronized stimulus operating on a neuronic system, which allows a more immediate and even monosynaptic reflex transmission.

It may follow from these considerations that the basic functional structure of reflex integration lies in a double-path interneurone connection as indicated in Figure 2, and that the two-neurone reflex arc ("réflexe circonscrit" of Cajal[2], 1909; Renshaw[3], 1940) supervenes as a secondary short-circuiting reflex mechanism, subserving some instantaneous motor reactions, such as the phasic form of the stretch reflex (Lloyd[4], 1943). But in sustained proprioceptive or myotatic reflexes, internuncial neurones are also involved, and they may be responsible for the tonic character of these more enduring motor reactions. There is reason to believe that the internuncial neurones described for the vagal respiratory reflexes behave like the interneurones of a proprioceptive reflex system, in which the two-neurone reflex arc is of but little importance. Moreover, the mediation of the flexor reflex contains an internuncial neurone even for the single twitch type, as has recently been shown by Lloyd[1] (1943). This also confirms the statement that a three-neurone connection ist the most common neuronic arrangement for lower reflex integration.

Zusammenfassung

Auf Grund der Frequenzabhängigkeit des respiratorischen Effektes der afferenten Vagusreizung und des lokalisatorischen Nachweises von zwei getrennten zentralen Schaltstellen für den inspiratorischen und den exspiratorischen Effekt läßt sich ein funktionelles Schema der vagalen Atmungsreflexe aufstellen. Die afferenten Lungenfasern des Vagus treten in synaptische Verbindung mit Schaltneuronen im Nucleus tractus solitarii und in der angrenzenden Zone der Formatio reticularis lateralis. Auf einem mehr kaudalen Niveau sind diese Schaltneurone inspiratorisch wirksam; ihre Neuriten bilden erregende Synapsen an den inspiratorischen Motoneuronen. Auf einem etwas mehr kranialen Niveau sind sie exspiratorisch wirksam; es wird angenommen, daß sie über besondere Synapsen eine direkte Hemmung auf die inspiratorischen Motoneurone ausüben. Diese exspiratorischen bzw. inspiratorisch-hemmenden Schaltneurone haben ein geringeres «Summationsvermögen» als die inspiratorischen und werden daher erst durch höhere afferente Erregungsfrequenzen in Aktion versetzt. Ihr hemmender Einfluß ist aber imstande, die motorische Auswirkung der gleichzeitig immer vorhandenen inspiratorischen Aktivierung gänzlich zu verhindern. Dieses Prinzip des doppelten zentralen Schaltweges für Erregung und Hemmung läßt sich in verallgemeinerter Form auf spinale Reflexe anwenden, wo ein hemmender Einfluß steigender afferenter Erregungsfrequenzen ebenfalls besteht. Ein in ähnlicher Weise antagonistisch wirkendes Schaltneuronsystem ist für Reflexe mit tonischem Charakter als grundlegend anzunehmen, während der direkte monosynaptische Schaltweg als sekundär vereinfachter Mechanismus für gewisse phasische Reaktionen zu betrachten ist.

[1] P. Hoffmann, M. Schneider and C. J. Keller, Z. Biol. *91*, 196 (1931).

[2] S. R. Cajal, Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés, Paris: Reinwald 1894. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, Vol. I, Paris: Maloine 1909.

[3] B. Renshaw, J. Neurophysiol. *3*, 373 (1940).

[4] D. P. C. Lloyd, J. Neurophysiol. *6*, 293, 316 (1943).

[1] D. P. C. Lloyd, J. Neurophysiol. *6*, 293, 316 (1943).

Substances thioloprives

Par Z. M. Bacq, Liége

IV. *(Suite)*

Actions physiologiques similaires des oxydants, métaux lourds, toxiques de guerre et acides acétiques monohalogénés

a) *L'effet Lundsgaard*

Nous appelons «effet Lundsgaard» la contracture particulière du muscle strié décrite par Lundsgaard[1] après empoisonnement par les acides acétiques monohalogénés. Ces acides neutralisés ne sont pas contracturants par eux-mêmes, mais si on excite le muscle soit par le courant électrique (Lundsgaard) soit par les ions potassium (Bacq et Goffart[1]) (fig. 4*a*), on voit se développer rapidement une contracture persistante qu'accompagne une excitation progressive. Le muscle contracturé ne contient pas plus d'acide lactique qu'un muscle au repos; la glycolyse est en fait inhibée par

[1] E. Lundsgaard, Biochem. Z. *217*, 162 (1930) et *227*, 51 (1930).

[1] Z. M. Bacq et M. Goffart, C. r. Soc. Biol. *133*, 694 et 696 (1940).

les acides acétiques monohalogénés (Lundsgaard). Notre attention a été attirée sur cet effet Lundsgaard lors de nos premières recherches sur les toxiques de guerre et nous avons établi que ces toxiques, vésicants, lacrymogènes ou suffocants agissent sur le muscle strié comme des acides acétiques monohalogénés. Les toxiques de ce groupe qui provoquent l'effet Lundsgaard sont l'ypérite et sa sulfone, la chloropicrine, la chloracétophénone (fig. 4*b*), le bromure de benzyle, l'isosulfocyanate d'allyle (fig. 3), la cantharide, l'hydrate

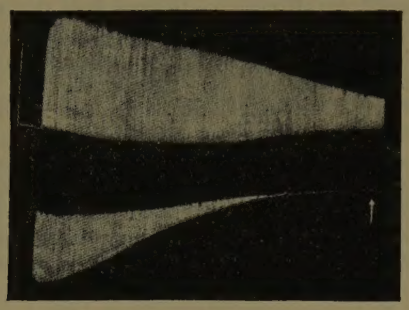
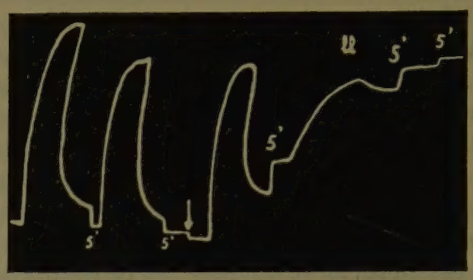


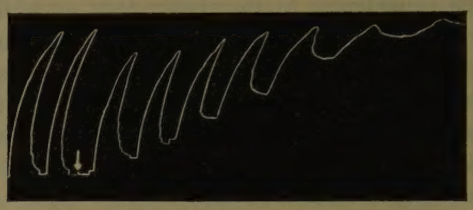
Fig. 3. Deux gastrocnémiens d'un même crapaud (*Bufo vulgaris*) stimulés par chocs de rupture au rythme de 60 par minute.
En haut: témoin normal. — *En bas:* muscle soumis pendant 38 minutes à l'action d'une solution saturée d'isosulfocyanate d'allyle dans le Ringer. A l'endroit marqué d'une flèche, on cesse d'exciter et la contracture persiste. Tracés réduits ½.

de chloral, l'essence de térébentine, le poivre de Cayenne (Bacq, Goffart et Angenot[1]) la chloracétone (Godeaux[2]). Des corps très voisins comme composition chimique, mais non vésicants ne déterminent pas l'apparition de la contracture de Lundsgaard: tels sont le sulfoxyde de l'ypérite, le thiodiglycol, le p-bromotoluène[3].

Les oxydants suivants, utilisés à concentration convenable non contracturante *per se*, produisent l'effet Lundsgaard: eau oxygénée (fig. 4*c*), iodate, chlorate et perchlorate de sodium (Bacq[4]). Un autre exemple très amusant de contracture (avec inexcitabilité après travail) provoquée par H_2O_2 a été observée sur le cœur de Grenouille par Krayer et ses collaborateurs[5]); l'acide ascorbique aussi, détermine cette contracture parce qu'il y a formation de H_2O_2 au cours de son oxydation. Nos recherches nous permettent d'affirmer que le fait décrit par Krayer n'est autre qu'un effet Lundsgaard; on obtient des tracés semblables aux siens avec l'acide monoiodoacétique. Mendez[6], élève de Krayer, montre que si certaines lactones contracturent le cœur par formation de peroxydes, la cystéine et le glutathion réduit inhibent cette formation de peroxyde et la contracture. Ainsi donc,

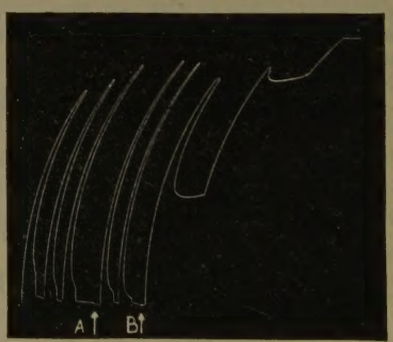


a Acide monoiodoacétique 0,1 % neutralisé, 5 minutes.



b Chloracétophénone saturée, pendant 2 minutes.

c H_2O_2, 1,5 vol. %, pendant 5 minutes.



d Nitrate de plomb $1{,}10^{-5}$, pendant 64 minutes (*A*), puis 30 minutes $1{,}10^{-4}$ (*B*).

Fig. 4. Muscles Rectus abdominis de Grenouille isolés dans un bain de Ringer oxygéné. Contractions isotoniques. On ajoute à la seringue une dose de KCl qui donne une belle contraction, on lave rapidement après 15 à 30 secondes de contact sans attendre le maximum de réaction. Cinq minutes après, on recommence et l'on s'assure que le muscle se relâche complètement entre chaque excitation. Ensuite, à l'endroit marqué d'une flèche, on remplace le Ringer par la solution dans le Ringer du corps à étudier; *on lave ensuite abondamment au Ringer normal*, puis on excite régulièrement avec du KCl toutes les cinq minutes.

[1] Z. M. Bacq, M. Goffart et P. Angenot, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).
[2] J. Godeaux, Bull. Soc. Roy. Sci. Liége 692 (1943).
[3] Z. M. Bacq, M. Goffart et P. Angenot, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).
[4] Z. M. Bacq, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).
[5] O. Krayer, R. P. Linstead et D. Todd, J. Pharm. exper. Ther. *77*, 113 (1943). — O. Krayer, Proc. Soc. exper. Biol. Med. *53*, 51 (1943).
[6] R. Mendez, J. Pharm. exper. Ther. *81*, 151 (1944).

l'acide ascorbique et certaines lactones sont des *thioloprives indirects* parce que, au cours de leur métabolisme ils produisent des peroxydes. Peut-être conviendrait-il d'approfondir le rôle pharmacodynamique (dans le sens thioloprive) que peut jouer le H_2O_2 produit au cours de diverses réactions.

Les sels dilués des métaux dits lourds exercent sur le muscle de Grenouille une action étrangement semblable à celle des oxydants et des vésicants; tels sont le nitrate de plomb (fig. 4*d*), le chlorure mercurique, le nitrate et l'acétate d'uranyle, le chloroplatinate, le chlorure d'or, le chlorure d'argent, le nitrate de cuivre, le nitrate de cobalt et l'acétate de nickel (Bacq[1]).

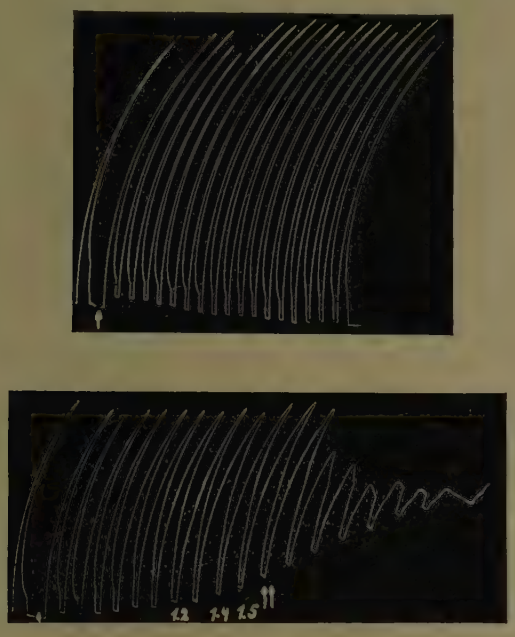


Fig. 5. *En haut:* Rectus abdominis droit de *Rana temporaria* isolé dans un bain de Ringer, excitation au KCl toutes les 5 minutes. A l'endroit marqué d'une flèche, acide fumarique 1/500 neutralisé, pendant 4 heures. — *En bas:* Rectus gauche de la même grenouille. A l'endroit marqué d'une seule flèche, acide maléique neutralisé 1/500 pendant 4 heures. Les chiffres indiquent en cm^3 les quantités de KCl 10% utilisées pour exciter le muscle. A partir de la double flèche, on utilise toujours 1,5 cm^3 qu'on laisse au contact du muscle pendant 1 minute; ceci pour démontrer la diminution progressive d'excitabilité. Effet Lundsgaard typique avec l'acide maléique seul.

Le fait le plus saisissant dans cette étude de la contracture de Lundsgaard est l'efficacité de l'acide maléique contrastant avec l'absence d'effet de son isomère, l'acide fumarique[2]. L'expérience est conduite parallèlement sur les deux muscles d'une même grenouille (fig. 5). L'acide maléique seul bloque certains groupes —SH. Il paraît donc bien établi que tous les corps thioloprives provoquent l'effet Lundsgaard, et que le déterminisme de cette contracture doit être cherché dans les troubles métaboliques qui accompagnent l'inactivation des groupes thiols. En effet, on n'arrive pas à obtenir une contracture avec les thioloprives quand on excite un fil de myosine; la myosine traitée par la chloracétone perd son pouvoir contractile (Godeaux[1]).

[1] Z. M. Bacq, Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 108 (1942).
[2] Z. M. Bacq, Acta biol. Belg. *2*, 253 (1942).

b) *Action vésicante, lacrymogène, œdématiante et nécrosante des thioloprives*

Tous les thioloprives sont des irritants tissulaires énergiques et des toxiques cellulaires. C'est, en thérapeutique, une interdiction formelle de pratiquer des injections sous-cutanées ou intramusculaires de sels solubles de métaux lourds, d'oxydants ou de corps organiques halogénés du type monoiodoacétate. Tout au plus, fait-on encore des injections de thérébentine pour provoquer la formation d'un abcès dit «abcès de fixation». Quand on injecte dans le tissu sous-cutané de l'oreille du Lapin 0,1 à 0,2 cm^3 d'eau oxygénée concentrée, on voit s'étendre un gros œdème à toute l'oreille; aux environs de l'endroit d'injection, il se forme une escarre cartonnée, qui prend l'épaisseur de l'oreille et qui s'élimine au bout d'un mois environ, en laissant une grosse perte de substance[2]. L'oxygène dégagé au contact des tissus par le H_2O_2 n'est pas responsable de ces accidents, car l'injection de plusieurs cm^3 d'oxygène dans l'oreille du Lapin ne donne ni œdème ni nécrose. L'injection d'oxygène sous la peau fut, d'ailleurs, de pratique courante en thérapeutique humaine.

Le permanganate de sodium (0,2 cm^3 d'une solution 1%) en injection sous-cutanée dans l'oreille du Lapin n'est pas résorbé. Il persiste sous forme d'une poche au milieu d'un halo de vasodilatation et s'élimine par nécrose de l'épiderme une quinzaine de jours après l'injection[2].

On dit que l'eau oxygénée concentrée «brûle» la peau. Mais elle n'agit pas comme un caustique. Nombre de soi-disant spécialistes des questions de toxiques de guerre confondent vésicants et caustiques. Le caustique agit sans délai, sur tout tissu, même mort; il précipite les protéines, détruit les cellules et le protoplasme. Le vésicant ne manifeste ses effets qu'après un temps de latence considérable, et n'agit que sur peau vive; on peut verser des litres d'ypérite sur un cadavre sans voir d'effet. La phlyctène, la bulle, se forment par décollement de la couche cornée de l'épiderme sous la poussée du liquide d'œdème des couches profondes de l'épiderme et du derme.

Malgré son insolubilité dans les graisses, le H_2O_2 (perhydrol 100 vol. %) pénètre dans la peau du dos de l'avant-bras lavée à l'eau chaude savonneuse. On ressent de vives piqûres, au bout de 2 minutes; on voit apparaître, en quelques 5 minutes, un œdème parsemé de points blancs et, le lendemain, on constate la

[1] J. Godeaux, Bull. Soc. Roy. Sci. Liége, 216 (1944).
[2] Z. M. Bacq, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).

présence de petites phlyctènes remplies d'un liquide clair[1]. Le chlorure mercurique dit «sublimé corrosif» est bien connu pour ses effets nécrosants et s'il n'est généralement pas vésicant, c'est parce qu'il ne peut pénétrer à travers la peau en solution diluée. On trouve cependant dans la littérature des références à une action vésicante (formation de phlyctènes) des sels de mercure concentrés, qui confirment une observation personnelle. Un chimiste se blesse par un éclat de verre au cours d'une manipulation; en voulant désinfecter, il commet l'imprudence de mettre sur la plaie du sublimé concentré; développement d'une grosse bulle douloureuse; cicatrisation très lente. Les acides acétiques monohalogénés sont des vésicants typiques et l'intensité de leur pouvoir vésicant est proportionnel à leur action sur le muscle strié, à leur effet inhibant et à leur constante de réaction avec les —SH du glutathion (Bacq, Goffart et Angenot[2]).

L'œdème du poumon est l'accident classique provoqué par les toxiques de guerre. On a cru pendant longtemps qu'il était dû à l'action «caustique» directe des gaz «acides» sur le poumon. Il n'en est rien. Bacq et Goffart[3] ont montré qu'on détermine après une latence de 30 minutes à plusieurs heures, un œdème aigu du poumon par injection *intraveineuse* de chloropicrine, de sulfone de $\beta\beta'$-dichloréthyle ou d'isosulfocyanate d'allyle. Le fait est tellement régulier avec la chloropicrine qu'on peut en faire une démonstration de cours. En réalité ces toxiques de guerre provoquent un œdème généralisé, très bien indiqué par la concentration du sang en érythrocytes et en hémoglobine (Muntsch[4], p. 39). Le poumon est l'organe le plus touché par l'œdème à cause de sa structure histologique; il attire l'attention du pathologiste par l'émission d'écume et par ce fait qu'il ne peut plus remplir son rôle dans l'hématose. Mais il n'est pas le seul touché; les reins, les muqueuses gonflent et s'irritent au contact de tous les toxiques de guerre.

Nous avons trouvé dans la littérature que le monoiodoacétate[5], le chlorure mercurique[6], les sels d'argent par voie intraveineuse[7] déterminent tous, dans des conditions expérimentales précises, l'œdème pulmonaire.

Le chlorure d'or en injection sous-cutanée chez le rat n'est pas résorbé; il détermine de l'œdème, de la nécrose[8]; c'est ce qu'on observe avec le permanganate ou l'eau oxygénée.

Les métaux dits lourds ont été préconisés et utilisés dans le traitement du cancer (voir notamment en ce qui concerne le Pb: Flury[1], p. 1871 et suivantes). Or on sait depuis les travaux de Warburg que les tumeurs sont riches en groupes —SH comme tous les tissus en prolifération et que la glycose y est des plus active.

L'action anticarcinomateuse de l'ypérite et des vésicants a été mise en évidence par Berenblum et ses collaborateurs[2]. Les auteurs américains[3] ont considérablement développé pendant la guerre cet aspect de l'action des vésicants. Ils ont vu que les cellules les plus susceptibles sont celles dont l'activité proliférante est la plus grande; Hammett[4] aurait ajouté: celles dont la teneur en fonctions thiols est la plus élevée. Ils ont essayé, avec succès, le traitement de la maladie de Hodgkin, du lymphosarcome et de la leucémie avec leurs ypérites à l'azote (nitrogen mustards). Tout le problème de la chimiothérapie du cancer peut se ramener à la découverte, dans la série des corps thioloprives, de substances plus actives sur les groupes —SH du tissu cancéreux que sur ceux des organes normaux. Il semble qu'on soit très près de cette découverte, sous-produit pacifique des activités scientifiques de la guerre.

La néphrite est un symptome très général dans l'empoisonnement par les métaux dits lourds (Pb, Hg, Ur, Ag, Pt, etc.); elle s'accompagne d'une localisation dans le rein d'un fort pourcentage du métal injecté ou résorbé. La néphrite par toxiques de guerre est fréquente, elle se caractérise par une diminution de la diurèse, albuminurie, présence de cylindres hyalins ou granuleux, parfois d'érythrocytes dans l'urine[5]. On peut observer également le phénomène inverse avec les «nitrogen mustards»[3], polyurie avec grande perte d'électrolytes, que donnent certains composés mercuriels (salyrgan, novasurol) utilisés dans la thérapeutique des œdèmes. La polyurie est considérée comme le résultat d'une atteinte des tubes contournés où se fait normalement la réabsorption de l'eau et de certaines substances dissoutes dans l'urine glomérulaire.

Nombre des effets produits par les thioloprives doivent vraisemblablement être attribués à l'histamine libérée par les cellules intoxiquées. On sait que dans toute atteinte grave des tissus (agent chimiques, anaphylaxie, brûlures, actions mécaniques) une partie du stock inactif d'histamine est libéré dans le sang, la lymphe et les liquides interstitiels.

L'empoisonnement par le chlorure mercurique[6] et très probablement par les toxiques de guerre[5] libère de l'histamine.

[1] Z. M. Bacq, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 108 (1942).
[2] Z. M. Bacq, M. Goffart et P. Angenot, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).
[3] Z. M. Bacq et M. Goffart, Acta biol. Belg. *1*, 33 (1941).
[4] O. Muntsch, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen, Thieme, Leipzig 1941.
[5] A. Rühl et S. Thaddea, Z. exper. Med. *100*, 306 (1937).
[6] W. Feldberg et C. H. Kellaway, Australian J. exper. Biol. med. Sci. *16*, 249 (1938).
[7] W. Heubner, Heffter Handb. exper. Pharm. *III*, 3, 2020 (1934).
[8] B. v. Issekutz et I. Mehes, Arch. exper. Path. Pharm. *152*, 318 (1930).

[1] F. Flury, Heffter Handb. exper. Pharm. *III*, 3, 1885 (1934).
[2] I. Berenblum, L. P. Kendall et G. W. Orr, Biochem. J. *30*, 709 (1936).
[3] A. Gilman et F. S. Philips, Science *103*, 409 (1946).
[4] F. S. Hammett, Protoplasma *13*, 331 (1931).
[5] W. Richter, Kampfstoffwirkung und Heilung, J. A. Barth, Leipzig 1941.
[6] W. Feldberg et C. H. Kellaway, Australian J. exper. Biol. med. Sci. *16*, 249 (1938).

Il ressort des faits résumés dans ce chapitre que malgré la diversité de structure chimique et des propriétés physiques, il y a une série d'effets physiologiques et biochimiques communs aux substances thioloprives.

Reste à trancher une question fort importante. Dans la pathogénie des lésions et des troubles fonctionnels provoqués par les thioloprives, quelle part revient d'un côté à l'inhibition d'un certain nombre d'enzymes (par action directe sur l'enzyme ou par blocage de l'activateur) indispensables au métabolisme cellulaire et d'autre part à la modification des protéines protoplasmiques? Y-a-t-il une altération tellement profonde de ces protéines après action des thioloprives, qu'elles deviennent étrangères à l'organisme, que leurs propriétés antigéniques sont modifiées? Les auteurs américains[1] n'envisagent pas la possibilité ni les conséquences d'une modification des propriétés antigéniques des protéines. Quant à la théorie qui fait de l'inactivation enzymatique la cause des lésions cellulaires déterminées par les vésicants, ces mêmes auteurs se montrent excessivement réticents. Voici très exactement ce qu'ils disent (p. 412): «... That some enzymes possess a high order of sensivity to the agents *in vitro* cannot be questioned. Whether the inactivation of the same enzymes *in vivo* represents a primary step in the course of events leading to cell pathology is, however, open to serious question. The concensus of opinion of many investigators is that the specific chemical lesion responsible for the changes that eventually lead to cell death has not been defined by studies on the inactivation of enzymes.»

Nous n'avons encore que peu de faits sur l'altération des propriétés physicochimiques et antigéniques des protéines. Berenblum et Wormall[2] ont observé qu'un sérum de cheval traité par l'ypérite ne précipite plus par le sérum de Lapin anticheval normal; un sérum traité par la sulfone de l'ypérite n'aurait pas le même pouvoir antigénique que le sérum ypérité. Desreux et ses collaborateurs[3] savent qu'une ovalbumine native très pure, traitée par la chloropicrine, acquiert des caractères physicochimiques nouveaux; elle ne cristallise plus.

L'étude pharmacodynamique et biochimique des thioloprives nous conduit ainsi à entreprendre de nouvelles recherches sur la structure des protéines, grâce au fait qu'on connaît la fonction spécifiquement attaquée.

V.

Rôle important des propriétés physiques[4]

S'ils agissent fondamentalement de la même façon, pourquoi certains toxiques de guerre sont-ils vésicants, d'autres lacrymogènes, d'autres encore suffocants? Pourquoi tous les métaux lourds et les oxydants ne sont-ils pas vésicants?

a) Tous les vésicants sont, à *concentration de vapeur suffisante*, des lacrymogènes et produisent des lésions oculaires graves. Le fait est indéniable en ce qui concerne l'ypérite, la chloracétophénone, l'essence de moutarde.

b) Des lacrymogènes typiques sont vésicants, par exemple l'iodoacétate d'éthyle, à condition qu'on expose la peau pendant un temps suffisamment long à des vapeurs concentrées. Le bromure de benzyle est irritant à la peau, et, si on en injecte 0,2 cm³ dans le derme d'un chien, on détermine la formation d'une énorme escarre lente à s'éliminer et à guérir, escarre semblable à celle que produit, dans les mêmes conditions, un vésicant vrai. Le bromure de benzyle est œdématiant et nécrosant comme l'ypérite ou l'acide iodoacétique, si on le fait pénétrer artificiellement dans la peau. Ajoutons, à titre de contrôle, que l'injection d'une quantité égale de p-bromotoluène, non lacrymogène, n'est suivie d'aucune lésion.

c) Les suffocants comme la chloropicrine et la bromopicrine sont aussi de puissants lacrymogènes. En réalité, la classification des toxiques de guerre est d'ordre plus clinique et militaire que pharmacologique. Il n'y a pas de démarcation nette entre les trois classes de toxiques, les vésicants, les suffocants et les lacrymogènes.

d) Outre leurs effets sur la glycolyse et les groupes —SH, certains toxiques de guerre possèdent des actions physiologiques toutes particulières susceptibles de modifier quelque peu le tableau clinique. Par exemple, la chloropicrine est, avec la bromopicrine, le seul toxique de guerre qui, dans notre étude sur le muscle strié de grenouille[1] se soit montré doué de propriétés vératriniques. A l'inverse des autres toxiques, il sensibilise le muscle aux ions K^+ (voir Bacq[2]). De plus, le ganglion et la fibre sympathique du Chat ainsi que le nerf isolé de Grenouille, sous l'influence de la chloropicrine, répondent de façon répétitive à un stimulus unique, et, après un certain nombre de stimuli, le ganglion sympathique se met à pulser spontanément. Ce fait bien étudié par Bacq et G. Coppée[3] est susceptible de rendre compte du contraste qui existe entre l'ypérite qui est indolore, insidieuse, et la chloropicrine qui irrite au plus haut point.

e) Il semble cependant que les propriétés physiques de ces toxiques de guerre constituent le plus important des facteurs qui déterminent les propriétés vésicantes ou lacrymogènes. La plupart de nos expériences ont été faites en solution aqueuse de façon à assurer une concentration déterminée pendant un temps voulu. Si

[1] A. Gilman et F. S. Philips, Science *103*, 409 (1946).
[2] I. Berenblum et A. Wormall, Biochem. J. *33*, 75 (1939).
[3] V. Desreux, E. Fredericq et P. Fischer, Bull. Soc. Chim. biol., sous presse (1946).
[4] Z. M. Bacq, Enzymologia *10*, 48 (1941).

[1] Z. M. Bacq, M. Goffart et P. Angenot, Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 255 (1940).
[2] Z. M. Bacq, Arch. int. Pharm. Ther. *63*, 59 (1939) et *67*, 323 (1942).
[3] Z. M. Bacq et G. Coppée, Arch. int. Physiol. *51*, 35 (1941).

l'on veut transposer ces faits en toxicologie de guerre, il ne faut pas oublier que les toxiques ne peuvent pénétrer que par les poumons ou par la peau. Par exemple, en ce qui concerne la peau, un inhibiteur puissant de la glycolyse sera sans action, s'il est insoluble dans les graisses. En effet, les corps insolubles dans les graisses ne pénètrent pas dans la peau; ils ne peuvent traverser la couche superficielle de l'épiderme ni s'insinuer le long du poil. C'est le cas du monoiodoacétate de sodium qui, à l'état de cristaux ou de solution concentrée est sans action quand on le dépose sur la peau. D'autre part, les liquides volatils ou les gaz ont plus de chance d'être lacrymogènes puisque la cornée, riche en groupes —SH superficiels, est moins bien protégée que la peau. Par exemple, le monoiodoacétate d'éthyle, le plus violent lacrymogène, n'est vésicant que si on expose la peau à des vapeurs très concentrées.

Tableau 2

Corps	lacrymogène	vésicant	Propriétés physiques
$CH_3I—C(=O)—O\ldots Na$	0	0	Solide, insoluble dans les graisses.
$CH_3I—C(=O)—O\ldots H$	0	++++	Solide, tension de vapeur faible, soluble dans les graisses.
$CH_3I—C(=O)—O\ldots C_2H_5$	++++	+	Liquide volatil.

Le tableau 2 qui résume ces faits, montre qu'en modifiant les propriétés physiques d'un même radical actif, on obtient trois corps dont l'effet toxique est *en apparence* tout différent. En réalité, si on les met en solution aqueuse, ces trois corps sont des inhibiteurs de la glycolyse, ils donnent l'effet Lundsgaard et on est parfaitement en droit de dire que leur action physiologique fondamentale est la même.

R. A. Peters[1] et ses collaborateurs, auxquels aucun aspect du problème n'a échappé, attirent aussi l'attention sur le fait qu'un vésicant doit être soluble dans les lipides. «The vesicant action would be conditioned by the lipoid solubility of the chlorarsines which allows them to penetrate the keratine layer and so reach the cells of the epidermis, dermis and capillaries.» Quiconque a manipulé l'ypérite n'a pas manqué d'être frappé par l'extrême solubilité de ce corps dans les lipides. Si on laisse tomber une goutte d'ypérite dans l'eau, elle va au fond; si on fait le même essai avec une huile végétale, on voit la goutte d'ypérite disparaître presqu'instantanément.

Nous n'avons malheureusement aucune indication sur les propriétés physiques des nouveaux vésicants et notamment des «nitrogen mustards» synthétisés pendant cette guerre aux Etats-Unis.

VI.

Conclusion générale

Nous croyons avoir montré l'intérêt et la nécessité de réunir en un groupe nosologique, en une famille pharmacodynamique, les substances qui, par des mécanismes souvent différents, peuvent priver le protoplasme cellulaire de ses fonctions sulfhydriles libres (glutathion) ou fixées (protéines).

Supposons un instant qu'on ignore la participation des groupes thiols dans la réaction de l'organisme aux vésicants, arsenic, acide maléique, métaux lourds et oxydants et qu'on ne possède que nos observations sur l'effet Lundsgaard. La seule conclusion à tirer par celui qui essayerait de mettre en relation la structure chimique et l'activité biologique, serait l'impossibilité de comprendre comment l'ypérite, le nitrate de plomb et l'eau oxygénée exercent sur le muscle strié une action identique. Ces corps, dirait-il, n'ont chimiquement parlant, rien de commun.

En réalité, c'est grâce au développement de la biochimie, grâce au fait que l'attention des chercheurs a été attirée sur le groupe thiol, qu'une étude systématique a pu réunir ces substances diverses et montrer qu'elles ont une action commune, et vraisemblablement une seule, celle de s'attaquer aux fonctions thiols. C'est aussi pour l'esprit une joie réelle que de voir ce que la pathologie, la pharmacodynamie et la thérapeutique ont gagné, dans ce domaine particulier, au contact de la discipline biochimique. L'idée de la «lésion biochimique» que nous devons à R. A. Peters a certes fait un grand pas en avant. *(Fin)*

Summary

The author proposes to include in a new class of drugs: the "thioloprive drugs," all those substances which react in one way or another, with the thiol functions of proteins, cysteine or glutathione. This class includes oxidizing agents, heavy metals, maleic acid and halogenated organic substances like mustard gas, lewisite or monoiodoacetic acid. The creation of this new pharmacological family is justified by the fact that these varied substances have many common toxic effects (Lundsgaard contracture, cytotoxic action, œdema), that they inhibit the same enzymes, and that a logical interpretation of many of their actions is possible on the basis of their reaction with the thiol groups.

[1] R. A. Peters, L. A. Stocken et R. H. S. Thompson, Nature *156*, 616 (1945).

Zur Diskussion über die Homogenität des Erdinnern

Von Werner Kuhn, Basel[1]

Betrachtungen über den Zustand des Erdinnern und dessen Entstehung aus einem homogenen Urzustande, welche vor einiger Zeit von W. Kuhn und A. Rittmann[2] angestellt wurden, haben gezeigt, daß die innern Teile des Erdkörpers hinsichtlich der stofflichen Zusammensetzung im wesentlichen homogen sein dürften (Nichtvorhandensein eines Eisenkerns). Die bekannte sprunghafte Abnahme der Ausbreitungsgeschwindigkeit der longitudinalen Bebenwellen, welche in 2900 km Tiefe erfolgt, sowie das an derselben Stelle auftretende Verschwinden der transversalen Wellen ist nach den genannten Betrachtungen dadurch zu deuten, daß die Viskosität und mit ihr die Relaxationszeit τ von außen nach innen stetig abnimmt, und zwar in solcher Weise, daß die Relaxationszeit τ für mechanische Schubspannungen in einer Tiefe von etwa 3000 km (Grenze des früher angenommenen Erdkerns) beispielsweise 10 s beträgt, während sie in 1000 km Tiefe etwa gleich 10^9 s ist.

Das Hauptargument für die Ablehnung des Vorhandenseins eines Eisenkerns war die Feststellung, daß die Bildung desselben asymptotisch erfolgt sein müßte, also zumindest in den letzten Phasen unter wesentlich denselben Zustandsbedingungen, wie sie heute im Erdinnern verwirklicht sind, d. h. in einem Medium von der Viskosität 10^{20}–10^{22} Poisen, entsprechend der Viskosität von Schmiedeeisen von Zimmertemperatur. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten, wie die stofflichen Differenzierungsvorgänge in der Nähe der Erdoberfläche, Bildung der Sauerstoffatmosphäre usw., sei auf die genannten Arbeiten verwiesen.

Die Betrachtungen sind, wie wir aus Diskussionen und Zuschriften entnehmen konnten, im allgemeinen in zustimmendem Sinne aufgenommen worden. Bedenken gegen einzelne Punkte sind indessen vor einiger Zeit von C. von Weizsäcker[3] sowie von F. von Wolff[4] und Bedenken gegen die Auffassung im gesamten von A. Eucken[5] vorgebracht worden.

Da die Einwendungen zu einem Teil die Grundlagen der Diskussion in wertvoller Weise vervollständigen und bereichern, möchte ich im nachstehenden dazu Stellung nehmen und die früheren Ausführungen, wo es nützlich erscheint, ergänzen.

[1] Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.

[2] W. Kuhn und A. Rittmann, Geol. Rdsch. *32*, 215 (1941), im folgenden als l. c. I bezeichnet; W. Kuhn, Naturwiss. *30*, 689 (1942), im folgenden als l. c. II bezeichnet.

[3] C. F. v. Weizsäcker, Z. Astrophysik *22*, 319 (1944).

[4] E. v. Wolff, Nova acta Leopoldina, N. F. *12*, 381 (1943).

[5] A. Eucken, Naturwiss. *32*, 112 (1944); vgl. auch A. Eucken Nachr. Gött. Akad. Wiss., Math. Phys. Kl. 1944, Heft 1.

1. *Bedeutung der Differenzierungsvorgänge im allgemeinen, Präzisierung der Rolle der Konvektionsvorgänge*

Trotzdem wir zu dem Ergebnis gelangten, daß die tieferen Bereiche des Erdinnern eine im wesentlichen homogene stoffliche Zusammensetzung besitzen, hatten wir in den eingangs genannten Arbeiten Anlaß, mehrmals und nachdrücklich auf die große Bedeutung stofflicher Differenzierungsvorgänge, namentlich auf die Vorgänge in den äußeren Zonen des Erdkörpers hinzuweisen. Es war insbesondere die Abwanderung von Wasserstoff und Helium aus dem Schwerefeld der Erde hervorzuheben. Damit verbunden war der für das Folgende interessierende Hinweis, daß diese Abwanderung durch Konvektionsströmungen im großen begünstigt wird, indem Substanzteile aus tiefer liegenden Bereichen der Kugel an die Oberfläche gebracht werden, von wo aus die leichtesten Bestandteile nach dem Weltall abgehen.

Es wurde auch gesagt, daß die Konvektionsströme, welche das Entweichen der Gase von der Oberfläche begünstigen, gleichzeitig die im Innern etwa vorhandenen lokalen Konzentrationsunterschiede ausgleichen. Beispiel: Aufrechterhaltung einer völligen Durchmischung der Materie im Innern von Fixsternen.

Allgemein und als Einleitung zu weiter unten folgenden Bemerkungen sei hiezu festgestellt, da*ß Konvektionsströme die stofflichen Differenzierungsvorgänge sowohl unterstützen als auch behindern können;* die Strömungen im großen begünstigen diejenigen Differenzierungsvorgänge, welche an der Oberfläche des von den Konvektionsströmen bestrichenen Gebietes stattfinden, indem sie die an der Oberfläche des Gebietes stattfindenden Konzentrationsänderungen ausgleichen, d. h. auf den Gesamtraum übertragen; dagegen vermindern oder unterdrücken die Strömungen diejenigen Differenzierungsvorgänge, welche innerhalb des von den Strömungen erfaßten Gebietes im ruhenden (von Konvektionsströmungen freien) System stattfinden würden. Beispiel: Durch Umrühren in einem Becherglas begünstigen wir den Austritt eines in der Flüssigkeit gelösten Gases (Oberflächeneffekt), behindern aber die Sedimentation eines in der Flüssigkeit befindlichen Niederschlages.

Ebenso wurde l. c. darauf hingewiesen, daß im Laufe der Entgasung und Abkühlung der äußeren Schichten zu gewissen Zeiten und in gewissen Zonen eine Ausscheidung von flüssigem Eisen und ein Absinken der Tropfen, also ein Eisenregen stattfinden müßte, wobei das Eisen in den tieferen Zonen wieder verdampft

und nach Maßgabe der vorhandenen Konvektionsströme mit noch tiefer liegenden Schichten vermischt würde.

Gleichzeitig damit, daß wir die große Bedeutung dieser Differenzierungsvorgänge feststellten, haben wir l.c. I und II darauf hingewiesen, daß es ebenso unrichtig wäre, das zeitliche und räumliche Ausmaß, in welchem sie sich abgespielt haben, zu überschätzen. Insbesondere l.c. II habe ich die Begrenzung in der Weise ausgesprochen, *daß die Differenzierungsvorgänge nur einen Teil des Erdballs oder wenigstens nicht während längerer Zeit den ganzen Erdball erfaßt haben können.*

Ich glaube, daß durch diese Formulierung dem Einwande von C. VON WEIZSÄCKER (l.c.) bereits begegnet ist, nämlich dem Hinweis auf die Möglichkeit, daß der Wasserstoffgehalt in der Nähe des Erdmittelpunktes kleiner als der der Sonnenmaterie sein könnte, und zwar insbesondere dann, wenn bei der Abtrennung der Erdmasse ein Teil des Wasserstoffs und Heliums verloren wurde. Ich glaube auch, daß die Materie in der Nähe des Erdmittelpunktes derzeit wesentlich weniger als 99,6 Atom% Wasserstoff enthält. Die Frage nach dem genauen Wert dieser Größe ist zwar wichtig, wird aber auf Grund der Unsicherheit wesentlicher Bestimmungsstücke schwer zu bestimmen sein, so daß positive Beiträge zu diesem Problem willkommen sein müssen. Die l.c. I und l.c. II gemachte Hauptfeststellung, daß ein wesentlicher Teil der Vorgänge, welche zum heutigen Zustand des Erdinnern geführt haben, ungefähr bei den heute vorhandenen Bedingungen von Temperatur, Druck und namentlich Zähigkeit vor sich gegangen sein müssen, wird aber durch die Variante über den Modus der Abtrennung der Erde von einem andern Himmelskörper nicht berührt. Es war uns nicht daran gelegen, uns in bezug auf eine dieser Hypothesen oder eine *genaue* Angabe des Wasserstoffgehalts am Erdmittelpunkt festzulegen, und ich glaube, daß die vorhin wiederholte Formulierung unter diesen Umständen richtig bleibt, nämlich die Aussage, daß die an die Entstehung der Erde anschließenden Differenzierungsvorgänge nur einen Teil des Erdballs oder wenigstens nicht während längerer Zeit den ganzen Erdball erfaßt haben können.

Das Hauptargument der Arbeit von F. VON WOLFF (l.c.) gründet sich auf Betrachtungen über die Temperatur im Erdinnern. Aus Mündungsdruck und Temperatur der bei Vulkanausbrüchen austretenden Gase berechnet er selbst die Temperatur im Erdmittelpunkt auf wenige Grade genau und kommt dabei zu einem gegenüber unsern Schätzungen verschiedenen Ergebnis. Da die vulkanischen Gase aus höchstens 100 bis 200 km Tiefe kommen, der Erdmittelpunkt aber 7000 km von der Erdoberfläche entfernt liegt, ist mir die Zulässigkeit einer solchen Betrachtung nicht ganz verständlich.

2. *Die Frage nach der Absorption der longitudinalen Bebenwellen in den tieferen Zonen des Erdinnern*

Von besonderer Bestimmtheit sind die gegen unsere Auffassung durch A. EUCKEN vorgebrachten Bedenken. Von großem Interesse ist dabei das Hauptargument, wonach in denjenigen räumlichen Bezirken, in welchen die Relaxationszeit τ gleich der Periode Π der Erdbebenwellen wird, nicht nur ein Aufhören der transversalen Wellen, sondern auch eine merkliche Absorption der longitudinalen Wellen eintreten muß. Für $\tau = \Pi$ berechnet er einen maximalen Absorptionskoeffizienten, welcher so groß ist, daß die Amplitude auf der Strecke *einer* Wellenlänge etwa auf den e-ten Teil absinkt. Es ist nun interessant, sich die tatsächlich zu erwartende Absorption auf Grund einer solchen Abschätzung zu überlegen.

Bis zu mindestens 1000 km Tiefe ist die Zähigkeit η mindestens etwa gleich 10^{21} bis 10^{22} Poisen. Wegen

$$\tau = \eta/\mu$$

(μ = Torsionsmodul) folgt daraus (siehe l.c. I) eine Relaxationszeit von etwa $\tau = 10^9$ s. Ist nun das Verschwinden der transversalen Wellen bei 3000 km Tiefe nach l.c. I und II auf ein Absinken von η auf etwa 10^{14} und entsprechend ein Absinken von τ auf ungefähr 10 s zurückzuführen, so ergibt sich offenbar auf eine Strecke von 2000 km ein Absinken von τ um einen Faktor 10^8. Nun beträgt die Geschwindigkeit einer Bebenwelle rund 10 km/s, so daß die Wellenlänge bei einer Periode $\Pi = 10$ s etwa gleich 100 km wird. Aus der Angabe, daß sich τ auf 2000 km um einen Faktor 10^8 ändert, folgt für eine Strecke von 100 km, also für *eine* Wellenlänge, eine durchschnittliche Änderung von τ um einen Faktor $10^{0,4} = 2{,}5$. (Für die ebenfalls vorkommenden Wellen mit einer Periode $\Pi = 50$ s ist die Wellenlänge λ ungefähr gleich 500 km, so daß sich τ für diese Wellen auf der Strecke einer Wellenlänge um einen Faktor $10^2 = 100$ ändert.) *Der Einwand, es müßten auch longitudinale Wellen praktisch völlig absorbiert werden, dürfte hiernach kaum zutreffen, da das räumliche Gebiet, in welchem der Absorptionskoeffizient erheblich ist, in Wellenlängen gemessen, klein ist.* Nur diejenigen Wellen, welche die Bezirke, in welchen Π ungefähr gleich τ wird, nahezu tangential anlaufen, legen, in Wellenlängen gemessen, größere Strecken zurück, auf welchen eine starke Absorption eintritt. Das Ausbleiben dieser Wellen in den entsprechenden Herddistanzen ist aber bekanntlich festgestellt.

Da die Werte der zu erwartenden effektiven Absorption nach dem vorigen von der Periode Π abhängen und da nach den früheren Betrachtungen auch der Abstand vom Erdmittelpunkt, in welchem $\Pi = \tau$ wird, von Π abhängt, sollte es sogar möglich sein, aus der Abhängigkeit der Intensität der P-Wellen von der Herddistanz und der Periode Π Genaueres über die radiale Abhängigkeit von τ zu erfahren.

3. *Bemerkung über die Bedingungen der Ausscheidung von flüssigem Eisen aus einer Wasserstoffatmosphäre bei hohen Temperaturen und Drucken*

A. EUCKEN bemüht sich in weiteren Abschnitten, die Entstehung einer *Eisenkernerde* aus einem homogenen Urzustande plausibel zu machen. Er stellt fest, daß bei einer Mittelpunktstemperatur von etwa 5000° abs bei einem Wasserstoffdruck von 16000 Atm. und einem Eisenpartialdruck von 250 Atm. (99,2 Atom% Wasserstoff) die Bildung eines Eisenkerns eingesetzt haben könnte. Ich möchte nicht beurteilen, ob ein solcher Zustand existiert haben kann und während welcher Zeitdauer dies der Fall gewesen wäre.

Dagegen möchte ich auf einige Tatsachen aufmerksam machen, welche es fraglich erscheinen lassen, daß unter diesen oder ähnlichen Bedingungen in einer zu 99 Atom% aus Wasserstoff bestehenden Atmosphäre eine Ausscheidung von flüssigem Eisen überhaupt stattfinden kann. Der von EUCKEN durchgeführten Schätzung, wonach die kritische Temperatur für reines Eisen etwa bei 9000° abs liegt, sowie der Angabe, daß der Dampfdruck des reinen Eisens bei 5000° abs etwa 250 Atm. betragen dürfte, möchte ich mich anschließen; dagegen halte ich es für unrichtig, Aussagen über den Zustand des Systems Wasserstoff—Eisen ohne Berücksichtigung der großen gegenseitigen Löslichkeit zu machen.

a) *Die Löslichkeit von Wasserstoff in Eisen bei höherer Temperatur*

Messungen über die Löslichkeit des Wasserstoffs in festem und flüssigem Eisen bis zu 1923° abs sind bekannt[1]. Sie geben, zusammen mit weiteren Daten über die Dissoziation des Wasserstoffs in Atome und weiteren ähnlichen Tatsachen folgendes Bild: ein Gramm flüssiges Eisen nimmt bei 1650° C = 1923° abs bei Berührung mit Wasserstoff von Atmosphärendruck $2{,}79 \cdot 10^{-5}$ g Wasserstoff auf, oder 17 cm³ gasförmigen Wasserstoff von 1923° abs und Atmosphärendruck auf 1 cm³ Eisen. Das ist etwa zehnmal mehr als die Löslichkeit von Kohlensäure in Wasser bei 0° C. Dabei nimmt die Löslichkeit des Wasserstoffs in Eisen mit steigender Temperatur stark zu.

Es ist weiter bekannt, daß die Löslichkeit des Wasserstoffs in Eisen proportional der Quadratwurzel aus dem Druck ansteigt, was man dadurch deuten muß, daß der Wasserstoff im Eisen atomar gelöst ist. Es besteht also bei gegebener Temperatur ein vom gewählten *Druck unabhängiger Verteilungskoeffizient des atomaren Wasserstoffs zwischen Gas und Flüssigkeit.* Wir können den Löslichkeitskoeffizienten des atomaren Wasserstoffs auch zahlenmäßig angeben. Nach Berechnungen von H. ZEISE[1] ist nämlich die Dissoziationskonstante K_p für die Reaktion

$$H_2 \rightleftarrows 2\,H$$

im Temperaturbereich von 273° abs bis 5000° abs recht genau bekannt. Es ist beispielsweise für $T = 1923°$ abs $K_{p,\,T=1923°} = 1{,}06 \cdot 10^{-6}$ und für $T = 5000°$ abs: $K_{p,\,T=5000°} = 44{,}7$. Daraus ergibt sich, daß Wasserstoff von Atmosphärendruck bei $T = 1923°$ abs zu 0,51% in die Atome dissoziiert ist und somit einen Partialdruck von atomarem Wasserstoff von der Größe $p_H = 1{,}03 \cdot 10^{-3}$ Atm. enthält. Die gemachte Aussage über die Löslichkeit läßt sich also dahin formulieren, daß 1 g Eisen in Berührung mit atomarem Wasserstoff vom Partialdruck $p_H = 1{,}03 \cdot 10^{-3}$ Atm. bei $T = 1923°$ abs $2{,}79 \cdot 10^{-5}$ g atomaren Wasserstoff aufnimmt; bei einem Partialdruck des atomaren Wasserstoffs von einer Atmosphäre ($p_H = 1$) wäre also die Löslichkeit $2{,}70 \cdot 10^{-2}$ g Wasserstoff pro g oder 0,21 g Wasserstoff pro cm³ Eisen, oder auf Konzentrationen umgerechnet: *es ist der Ostwaldsche Löslichkeitskoeffizient des atomaren Wasserstoffs in Eisen bei 1923° abs gleich* $\alpha_H = 3{,}4 \cdot 10^4$. Das heißt: ein Volumen Eisen absorbiert bei $p_H = 1$ Atm. $3 \cdot 10^4$ Volumina atomaren Wasserstoff. *Das ist ein Löslichkeitskoeffizient, welcher 30mal größer ist als der Löslichkeitskoeffizient von* NH_3 *in Wasser bei 0° C.*

Es ist nun einleuchtend, daß man ein falsches Bild bekommen würde, wenn man das System Wasser—CO_2 oder Wasser—Ammoniak ohne Berücksichtigung der Löslichkeiten beschreiben wollte und daß es ebenso anfechtbar ist, wenn man das System Wasserstoff—Eisen ohne Berücksichtigung der Löslichkeiten behandelt.

Um die Löslichkeitsverhältnisse bei 5000° abs abzuschätzen, haben wir aus den bekannten Daten über die Löslichkeit des Wasserstoffs in festem Eisen zwischen 400 und 1528° C (Schmelzpunkt des Eisens) und aus der ebenfalls bekannten Dissoziationskonstante des Wasserstoffs den Ostwaldschen Löslichkeitskoeffizienten α_H des atomaren Wasserstoffs in festem Eisen im besagten Temperaturintervall, so wie es vorhin für $T = 1923°$ abs gezeigt wurde, berechnet. Trägt man $\log \alpha_H$ gegen die reziproke absolute Temperatur auf, so erhält man die in Fig. 1 gezeigte Gerade. α_H läßt sich mit großer Genauigkeit durch die Beziehung

$$\alpha_H = A e^{-\frac{L_H}{RT}} \qquad (1)$$

darstellen, wobei R die Gaskonstante, L_H die atomare Lösungswärme des Wasserstoffs in Eisen ist. Der Zahlenwert von L_H ergibt sich aus der Neigung der Geraden (Fig. 1) zu $L_H = 43\,000$ cal/Mol.

Die Verdampfungswärme für ein Grammatom Eisen kann auf etwa 60000 cal/g-Atom geschätzt wer-

[1] A. SIEVERTS, Z. phys. Chem. *77*, 591 (1911). — LANDOLT-BÖRNSTEIN, 5. Aufl., 2. Erg. Bd., S. 496.

[1] H. ZEISE, Z. Elektrochemie *40*, 885 (1934).

den. Sie ist jedenfalls von derselben Größenordnung wie L_H. *Wir schließen daraus, daß die Wechselwirkung zwischen atomarem Wasserstoff und Eisen bedeutend ist.*

Man beachtet ferner, daß die Extrapolation der Geraden in Fig. 1 bei dem Punkt $T = \infty$ (oder $\frac{1}{T} = 0$) einen Wert von α_H liefert, welcher etwas kleiner als 1 ist ($\log \alpha_H$ wird schwach negativ), was durchaus vernünftig erscheint; unter Umständen könnte man sogar erwarten, daß α_H im Limes $T = \infty$ gleich 1 werden könnte; es ist jedenfalls klar, daß die Extrapolation der Kurven Fig. 1 im Bereich höherer Temperaturen eher zu kleine als zu große α_H-Werte liefert.

Aus der Rechnung oder der Kurve 1 erhält man für $T = 5000^0$ abs einen Wert $\alpha_H = 28{,}8$. Die Löslichkeit des Wasserstoffs in *flüssigem* Eisen ist am Schmelzpunkt ziemlich genau doppelt so groß wie die im festen Eisen, während die Neigung der Temperatur-Löslichkeitskurve innerhalb der Fehlergrenzen oberhalb und unterhalb des Schmelzpunktes, d.h. für die Flüssigkeit und für das feste Eisen dieselbe ist. *Wir können also den Ostwaldschen Löslichkeitskoeffizienten von atomarem Wasserstoff in flüssigem Eisen bei $T = 5000^0$ abs auf etwa $\alpha_H = 60$ schätzen.* Er ist etwa 60mal größer als der für Kohlensäure in Wasser bei 0^0 C.

Nach Feststellung dieser Zahlen fragen wir jetzt nach der praktischen Löslichkeit von Wasserstoff in Eisen bei einem Wasserstoffdruck $p_{H_2} = 16000$ Atm.

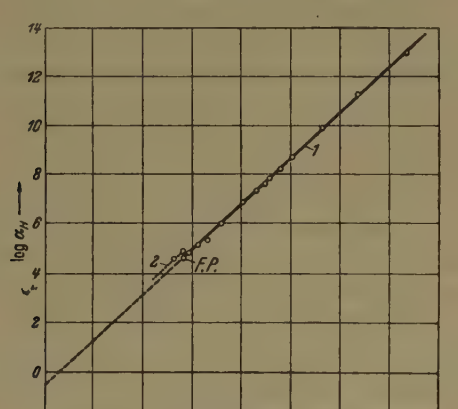


Fig. 1. Abhängigkeit des Ostwaldschen Löslichkeitskoeffizienten α_H von atomarem Wasserstoff in Eisen von der Temperatur. Der Logarithmus von α_H ist gegen die reziproke absolute Temperatur aufgetragen. Kurve 1: Löslichkeit in festem, Kurve 2 (punktiert): Löslichkeit in flüssigem Eisen.

und $T = 5000^0$ abs. Auf Grund der Dissoziationskonstanten des Wasserstoffs ($K_{p,T=5000^0} = 44{,}7$) berechnet sich ein Partialdruck an Wasserstoffatomen $p_H = 840$ Atm. Hieraus und aus α_H ergibt sich, daß in einem cm³ etwa vorhandenen flüssigen Eisens $0{,}12_3$ g Wasserstoff oder auf ein Grammatom Eisen 0,9 g-Atom Wasserstoff aufgelöst werden[1]. Es ist nun etwas fraglich, ob ein solches Eisen, welches 90 Atom% Wasserstoff aufgenommen hat, bei dem verhältnismäßig kleinen Druck von 16000 Atm. nicht stark gequollen und gewissermaßen verdünnt ist, so daß seine Eigenschaften von denen des reinen flüssigen Eisens abweichen. Die Erfahrung zeigt, daß bei Gemischen

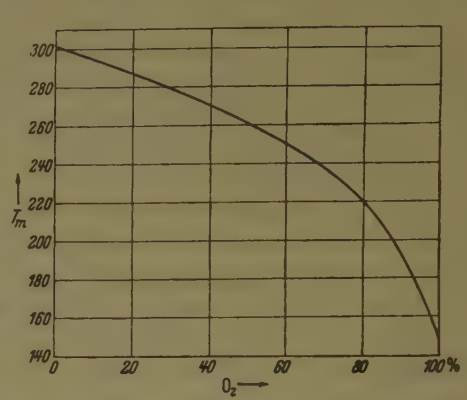


Fig. 2. Abhängigkeit der kritischen Temperatur für Mischungen von Kohlensäure und Sauerstoff in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis (Nach BOOTH und CARTER, l. c.). T_m ist die Temperatur oberhalb deren bei beliebig gewähltem Druck keine auch nur teilweise Kondensation der Mischung mehr möglich ist. Die kritische Temperatur der Mischung liegt als stetige Funktion zwischen den kritischen Temperaturen der reinen Kohlensäure einerseits und des reinen Sauerstoffs andererseits.

gegenseitig löslicher Substanzen dann, wenn solche Konzentrationen erreicht werden, in der Regel die sogenannten kritischen Lösungserscheinungen auftreten, und wir werden sehen, daß dies auch dann der Fall ist, wenn die eine der Komponenten ein im überkritischen, hochkomprimierten Zustande befindliches Gas ist.

Um dies zu erläutern betrachten wir zuerst Fig. 2, welche die kritische Temperatur T_m eines Gemisches von Kohlensäure und Sauerstoff in Abhängigkeit von der Zusammensetzung darstellt[1]. Die kritische Temperatur von reinem CO_2 liegt bei 304^0 abs (oder $31{,}2^0$ C), die von reinem Sauerstoff bei 154^0 abs (oder -119^0 C), die der Mischung als stetige Funktion zwischen denen der Komponenten. Nehmen wir als Beispiel etwa ein Gemisch von 81% Sauerstoff und 19% Kohlensäure mit einem Gesamtdruck von 100 Atm. bei einer Temperatur von -50^0 C. *Diese Temperatur ist für die Mischung überkritisch*, d.h. es kann bei *keinem* Druck eine auch nur teilweise Kondensation eintreten. Die Sättigungskonzentration der reinen Kohlensäure bei dieser Temperatur ist 6,66 Atm., der Partialdruck der Kohlensäure in der betrachteten Mischung ist aber 19 Atm., also etwa 3mal größer als der Sättigungsdruck der reinen Kohlensäure. *Der hochkomprimierte Sauerstoff wirkt also, obwohl wir uns weit oberhalb von dessen kritischer Temperatur befinden, gewissermaßen als Lösungsmittel, welches die Ausscheidung der Kohlen*

[1] Bei $2 \cdot 10^6$ Atm. und $T = 5000^0$ abs müßten sich 9 g-Atom Wasserstoff in 1 g-Atom Eisen auflösen.

[1] H. S. BOOTH und J. M. CARTER, J. physic. Chem. *34*, 280 (1930). — LANDOLT-BÖRNSTEIN, 5. Aufl., 3. Erg.Bd., S. 247.

säure, trotzdem deren Sättigungsdruck weit überschritten ist, verhindert.

Ähnlich liegen die Verhältnisse etwa im System Ammoniak—Wasser[1]. Die kritische Temperatur des NH_3 liegt bei 132° C, die von Wasser bei 358° C. Die kritische Temperatur einer Mischung von 12,5 Mol% Wasser und 87,5% NH_3 liegt bei 180° C, also in der Nähe der kritischen Temperatur von NH_3. Der Ostwaldsche Löslichkeitskoeffizient αNH_3 des NH_3 in Wasser beträgt bei dieser Temperatur (auf Grund von Messungen mit kleineren NH_3-Drucken) $\alpha_{NH_3} = 24$. Der Sättigungsdruck des reinen Wassers bei 180° C ist 10,25 Atm. Betrachten wir jetzt die genannte Mischung bei einem Gesamtdruck von 100 Atm.: der Wasserdampfpartialdruck ist dann ungefähr gleich 12,5, der NH_3-Partialdruck gleich 87,5 Atm. Auf Grund des mitgeteilten Löslichkeitskoeffizienten α_{NH_3} würde man berechnen, daß sich in der flüssigen Phase auf 1 Mol H_2O etwa 1 Mol NH_3 befinden sollten. Anderseits würde man deswegen eine tatsächliche Kondensation erwarten, weil der Partialdruck des Wassers (12,5 Atm.) größer als der Sättigungsdruck (10,25 Atm.) geworden ist (und weil zudem der Sättigungsdruck des Kondensats hinsichtlich Wasser durch den Fremdstoff (Ammoniak) erniedrigt wird. In Wirklichkeit ist aber die Mischung überkritisch; die Kondensation tritt also nicht ein. *Das als kondensierbar betrachtete Wasser wird durch das bei dieser Temperatur permanente Ammoniakgas in Lösung gehalten.* Verdoppeln wir bei konstant gehaltenem Mischungsverhältnis den Druck, so wird der Partialdruck des Wassers weiter über den Sättigungsdruck hinaus gesteigert; gleichzeitig aber wird auch die Konzentration und damit das Lösungsvermögen des komprimierten NH_3-Gases erhöht, so daß die Ausscheidung einer flüssigen Phase auch bei beliebiger Drucksteigerung ausbleibt.

Es ist wohl damit gezeigt, daß in einem hochkomprimierten Gas mit der Erreichung des für eine isolierte Komponente geltenden Sättigungsdruckes noch keine Kondensation einzutreten braucht, insbesondere dann nicht, wenn die für eine Kondensation in Frage kommende Komponente mit dem gasförmigen Lösungsmittel starke Wechselwirkung hat. Man überzeugt sich im übrigen, daß die maßgebende Konzentration $\left(\frac{p}{RT}\right)$ sowie die Löslichkeitskoeffizienten α und, als Maß der Wechselwirkungsenergie, die durch die absolute Temperatur geteilte Lösungswärme $\left(\frac{L}{T}\right)$ für die Beispiele Ammoniak—Wasser bei 450° abs und Wasserstoff—Eisen bei 5000° abs weitgehend übereinstimmen; dies läßt die Möglichkeit zu, daß die kritische Temperatur eines Gemisches von 99 Atom% Wasserstoff und 1 Atom% Eisen unterhalb von 5000° abs liegt, so daß dann eine Kondensation bei dieser Temperatur überhaupt nicht mehr eintreten kann. Wenn die kritische Temperatur eines Gemisches von 99% Sauerstoff und 1% Kohlensäure praktisch genommen mit der von reinem Sauerstoff übereinstimmt und rund die Hälfte der kritischen Temperatur von reiner Kohlensäure beträgt, so ist eine entsprechende Herabsetzung der kritischen Temperatur des Eisens durch großen Wasserstoffüberschuß nicht auszuschließen.

[1] S. POSTMA, Rec. Trav. chim. Pays-Bas *39*, 534 (1920).

b) *Einfluß extrem hoher Drucke auf die gegenseitige Löslichkeit*

Im übrigen sei nochmals bemerkt, daß der heutige Druck im Erdmittelpunkt nicht nur 16000 Atm. beträgt; er ist rund 200mal größer, nämlich etwa gleich $3 \cdot 10^6$ Atm. Durch den höheren Druck wird die Auflösung von Gasen begünstigt und die Bedeutung der vorigen Betrachtung gesteigert.

Wenn, um einen konkreten Fall zu nennen, die Auflösung von einem Grammatom Eisen in der es umgebenden Masse eine Volumenverminderung um 1 cm^3 zur Folge haben sollte, so entspricht dies bei $3 \cdot 10^6$ Atm. einer Änderung der freien Energie um 72000 cal, äquivalent der Erzeugung eines zugunsten der Auflösung wirkenden Aktivitätskoeffizienten von der Größe 1300.

Der Einfluß des Druckes auf den Zustand der im Erdinnern befindlichen Materie wird auch beleuchtet durch die Bemerkung, daß die Dichte auf Grund des hohen Druckes bis zu Temperaturen von etwa 20000° abs dieselbe sein dürfte wie die Dichte am absoluten Nullpunkt[1]. Nun wird aber bei 20000° abs die kritische Temperatur aller Elemente mit Bestimmtheit überschritten, so daß völlige Löslichkeit aller Stoffe ineinander vorliegt. Es würde etwas sonderbar sein, wenn unter diesen Umständen beim Abkühlen auf 5000° abs eine Ausscheidung von gasförmigem Wasserstoff unter Volumenvermehrung stattfinden würde. Es dürfte jedenfalls bei Temperaturen von 4000° abs und darüber und bei Drucken von einigen Millionen Atmosphären so sein, daß derjenige Mischungs- oder Entmischungszustand, welchen das kleinste Gesamtvolumen anspricht, der thermodynamisch stabile Zustand ist, und da die Auflösung von Gasen in Flüssigkeiten mit Volumenverminderung verbunden ist, müßte allgemein eine Trennung in flüssige und gasförmige Phase wenig wahrscheinlich sein.

Wir haben l.c. I die allgemeine Tatsache, daß das Volumen einer Lösung im allgemeinen kleiner ist, als die Summe der Volumina der Komponenten, daß also mit der Auflösung im allgemeinen eine Volumenkontraktion verbunden ist, damit in Zusammenhang gebracht, *daß das Schüttvolumen einer Mischung von großen und kleinen Kugeln kleiner ist als die Summe der Schüttvolumina der großen Kugeln für sich und der kleinen Kugeln für sich* (weil in der Mischung die klei-

[1] H. JENSEN, Z. Physik *111*, 373 (1938).

nen Kugeln in den zwischen den großen Kugeln liegenden leeren Räumen Platz finden). Ich möchte an dieser Deutung der allgemeinen Regel, welche namentlich im Gebiete hoher Drucke ausnahmslos zu gelten scheint, festhalten. Auf jeden Fall muß ich darauf hinweisen, daß eine von EUCKEN hier angeknüpfte kritische Bemerkung nicht richtig ist. Er behauptet, daß eine Erhöhung der Dichte durch Auflösung von Wasserstoff nur erfolgen kann, wenn das Lösungsvolumen des Wasserstoffs *negativ* sei. Unter Lösungsvolumen verstehen wir dabei die Volumenzunahme der Lösung, welche bei Auflösung eines Grammoleküls der fremden Substanz (hier des Wasserstoffs) erfolgt. Man erkennt aber sofort: auch wenn das Lösungsvolumen gleich 0 sein sollte, *erfolgt eine Zunahme der Dichte*, indem dann die in der Lösung insgesamt enthaltene Masse, nicht aber das Volumen durch die Fremdsubstanz vergrößert wird. Allgemein erfolgt eine Erhöhung der Dichte dann, wenn das Lösungsvolumen geteilt durch das Molekulargewicht des sich auflösenden Stoffes kleiner ist als die Dichte des Lösungsmittels. *Davon, daß eine Erhöhung der Dichte beim Auflösen einer Fremdsubstanz ein negatives Lösungsvolumen voraussetzt oder daß die Betrachtung über das Schüttvolumen einer Mischung von großen und kleinen Kugeln ein negatives Lösungsvolumen mit sich bringe, kann* (im Gegensatz zur Behauptung von A. EUCKEN) *keine Rede sein.*

Die gesamte Betrachtung über die kritische Temperatur von Gemischen und über die gegenseitige Löslichkeit von Wasserstoff und Eisen dürfte zeigen, daß die Möglichkeit einer Abtrennung von flüssigem Eisen aus der hochkomprimierten Solarmaterie in einem großen für die Bildung eines Eisenkerns wesentlichen Gebiet, namentlich in der Endphase, möglicherweise aber schon in der Anfangsphase, fraglich ist. Wenn ich auch weiterhin der Ansicht bin, daß es zu gewissen Zeiten und an gewissen Stellen Eisen geregnet hat und daß es sich hier um einen wichtigen Differenzierungsprozeß handelt, wird man sich doch vor einer Überschätzung des Umfanges dieses Vorganges in acht nehmen müssen.

Aber selbst dann, wenn ich alle Bedenken gegen die Möglichkeit und Dauer eines Eisenregens vorübergehend zurückstelle, scheinen mir die l.c. I und II erwähnten Schwierigkeiten, sich die Bildung eines Eisenkerns vorzustellen, weiterhin zu bestehen. Wir müssen doch bis zum Beweis des Gegenteils annehmen, daß die letzten und für die Ausbildung eventueller Phasengrenzen (Grenze des Eisenkerns) wesentlichen Differenzierungsvorgänge ungefähr bei den heutigen Bedingungen von Temperatur, Druck und Zusammensetzung stattgefunden haben; dies wäre also im Innern eines Mediums von der Viskosität 10^{20}. Wir glauben l.c. I und II gezeigt zu haben, daß unter diesen Bedingungen, d.h. in einem Medium, das 10000mal viskoser ist als festes Blei bei Zimmertemperatur, keine Abseigerung von Tropfen mehr in Frage kommt. Konvektionsströmungen im großen können, wie auch A. EUCKEN hervorhebt, schon noch stattgefunden haben; sie würden aber, wie eingangs ausgeführt wurde (Umrühren in einem Becherglas), eher zu einer Homogenisierung als zu einer Differenzierung im Innern des Erdkörpers beitragen.

Nach der von EUCKEN vorgeschlagenen Betrachtung müßte man sich offenbar, um dieser Situation zu entgehen, vorstellen, daß es in einer aus fast reinem Wasserstoff bestehenden Atmosphäre Eisen geregnet hat, bis der Eisenkern fix und fertig war. Dabei wäre die Viskosität des Mediums, in welchem der Regen niederging, immer klein geblieben, sagen wir, höchstens 10^7 bis 10^9 Poisen geworden. (Eisentropfen von 1 cm Durchmesser würden in einem Medium mit $\eta = 10^9$ bei $\Delta\varrho = 4{,}5$ g cm^{-3} und $g = 10^3$ cm s^{-2} etwa 10^9 Jahre brauchen, um eine Strecke von 1000 km zurückzulegen.)

Es bleibt dann die Frage, in welcher Weise die Viskosität nach diesem Zeitpunkt von 10^7 auf 10^{20} Poisen gesteigert wurde. Große Temperaturänderungen infolge Wärmeleitung kommen nicht in Frage; der Druck kann nachträglich wegen Entweichen von Wasserstoff von der Erdoberfläche und der dadurch bewirkten Abnahme der Gesamtmasse höchstens abgenommen haben, was aber die Viskosität nicht steigern, sondern vermindern müßte. Käme also nur in Frage eine Änderung der stofflichen Zusammensetzung, insbesondere eine Entfernung des Wasserstoffs. Da die Diffusion nicht ausreicht, müßten *Konvektionsvorgänge*, welche den Transport an die Oberfläche besorgen, die Hauptrolle spielen. Diese Konvektionen müßten nun die Eigenschaft haben, die über dem Eisen liegenden hochviskosen Massen in breiten Strömen nach außen zu befördern, das niedrigviskose Eisen aber gleichzeitig unberührt zu lassen. Es ist schwer, sich vorzustellen, wie ich in einer über einer niedrigviskosen Flüssigkeit befindlichen 10^{10}mal zäheren Masse große Vertikalwirbel erzeugen soll, ohne eine mechanische Vermischung der Flüssigkeiten herbeizuführen.

Ich glaube hiernach, daß der Haupteinwand gegen die Annahme einer stofflichen Homogenität oder Kontinuität des Erdinnern (Absorption der Longitudinalwellen) behoben ist, während die Schwierigkeit, sich die Bildung einer Eisenkernerde vorzustellen, unvermindert geblieben ist. Ich möchte daher nach wie vor den Hauptpunkt unserer Arbeiten, das Fehlen einer stofflichen Diskontinuität im Erdinnern, insbesondere bei 2900 km Tiefe, als richtig ansehen.

Die vorgebrachten, vorhin diskutierten Bedenken und Hinweise möchte ich trotzdem als wertvoll betrachten. Insbesondere darf und muß auf die Möglichkeit verschiedener Differenzierungsvorgänge, wie sie z.B. durch EUCKEN geschehen ist, immer wieder hingewiesen werden. Nur ist die Beurteilung ihrer räumlichen und zeitlichen Begrenztheit mindestens so wichtig wie deren Aufzählung und Geltendmachung selbst.

Wenn die Ansicht richtig ist, daß der heutige Zustand des Erdinnern das Ergebnis eines asymptotischen Vorgangs ist, so wird das Ergebnis mit dem von uns geschilderten (stoffliche Kontinuität im Erdinnern) im wesentlichen immer übereinstimmen müssen, mit dem Zusatz, daß in den Einzelheiten betreffend den Tiefgang der einzelnen Differenzierungsvorgänge und die *genaue* Verteilung der einzelnen Elemente noch Präzisierungen möglich sein werden.

Summary

According to considerations put forwards by W. KUHN and A. RITTMANN some years ago, it follows that the chemical composition of the interior of the earth must be rather homogeneous; the well-known discontinuity which occurs at 2900 km with respect to the propagation of longitudinal and transverse waves should not be due to a discontinuity of the material composition (not to an iron core). It is due to a continous decrease of the viscosity and thereby of the relaxation time; transverse waves of a period of e.g. 30 seconds will no more be propagated in a material whose relaxation time for tangential stress is below 30 seconds, while the longitudinal waves will suffer a decrease of the velocity at the same time.

A criticism put forward by A. EUCKEN consists in the argument that a material in which the time of relaxation for tangential stress becomes equal to the period of the vibration will exhibit a considerable absorption coefficient for longitudinal waves too. It is now shown that the distance on which the period of vibration and the relaxation time are approximately equal is small compared with the wave length of the seismic waves in question, from which it follows that the resulting absorption of the longitudinal waves too will only be small.

A further consideration shows that a mixture of 99 atomic % hydrogen and 1 atomic % of iron is most probably supercritical at a temperature of 5000^0 abs.

A survey of the solubilities in question shows further that the hydrogen present in a mixture of 90% hydrogen and 10% iron should on the strength of the absorption coefficient be completely absorbed by the iron at 5000^0 abs. and at a total pressure of $2 \cdot 10^6$ atmospheres.

The main argument why the assumption of an iron core inside the earth must be dismissed remains the fact that the present state must be the result of an asymptotic processus which at least in its final phase has occurred under conditions similar to the present conditions of temperature, pressure and viscosity; these latter conditions are far from permitting the processus of sedimentation etc. which would be required.

Die «Sprache» der Bienen und ihre Nutzanwendung in der Landwirtschaft[1]

Von KARL V. FRISCH, Graz

Man kann sich durch ein einfaches Experiment davon überzeugen, daß die Bewohner eines Bienenstockes imstande sind, einander Nachrichten zu geben. Ein Honigschälchen, in der Nähe des Stockes aufgestellt, bleibt oft stunden- und tagelang unbeachtet. Wird es aber von einer Biene entdeckt, so stellen sich nach kurzer Zeit auch andere ein, in steigender Zahl, und bald in Massen. Sie kommen aus demselben Heimatstock wie die Entdeckerin. Haben wir mehrere Schälchen rings um den Stock in dessen Nähe aufgestellt, und wurde *eines* von ihnen gefunden, so kommen Neulinge etwa gleichzeitig und in gleicher Zahl an sämtliche Schälchen. Die verständigten Bienen fliegen also nicht der Entdeckerin nach, sondern sie suchen selbständig nach allen Richtungen.

Was hier vorgeht, bleibt in einem gewöhnlichen Bienenkasten den Blicken entzogen. In einem Beobachtungsstock aber, dessen Waben nebeneinander angeordnet und durch Glasfenster in ihrer ganzen Ausdehnung überschaubar sind, sieht man folgendes: Die heimkehrende Sammlerin läuft in einen bestimmten Wabenbezirk und gibt zunächst etwas von dem eingetragenen Honig an die nächstsitzenden Bienen ab. Dann beginnt sie einen *Rundtanz*. Sie läuft in engen Kreisen abwechselnd rechts herum und links herum, wobei sie einen Schwanz anderer Bienen hinter sich herzieht, die ihr nachtrippeln und alle Wendungen mitmachen. Nach neuerlicher Futterabgabe wiederholt sich dasselbe Spiel an anderen Wabenstellen oft noch mehrere Male. Der Rundtanz bedeutet, daß in der Nähe des Stockes etwas zu holen ist. Bienen aus der Gefolgschaft der Tänzerin sind es, die hernach ausfliegen und nach allen Seiten suchen. Haben sie das Futter gefunden, so tanzen auch sie, und es steigert sich der Alarm im Bienenvolk.

Die naturgegebenen Trinkbecher der Bienen sind nicht Glasschälchen, sondern Blumen. Wir verändern das Experiment, indem wir in der Nähe des Stockes einige *Phlox*blüten anbringen und mit Zuckerwasser betropfen. Gezeichnete Bienen sammeln das Zuckerwasser auf diesen Blüten und tanzen im Stock. Am Futterplatz anfliegende Neulinge werden abgefangen, damit sie den Versuch nicht stören. An einem andern Ort der Umgebung stellen wir eine Schale mit Phlox und eine mit Zyklamen auf, ohne sie mit Zuckerwasser zu betropfen. Bald stellen sich auch hier alarmierte Neulinge ein und befliegen den *Phlox* in steigender Zahl. Sie setzen sich auf die Blüten und unter-

[1] Vortrag an der 126. Jahresversammlung der Schweizerischen naturforschenden Gesellschaft in Zürich am 8. September 1946.

suchen sie mit Ausdauer, obwohl ihnen der tief geborgene Nektar dieser Schmetterlingsblumen gar nicht zugänglich ist. Die Zyklamen werden nicht beachtet. Füttern wir aber nun die gezeichnete Bienenschar statt auf Phlox auf *Zyklamen*blüten, so wendet sich das Interesse der später ausschwärmenden Neulinge vom Phlox ab und den Zyklamen zu. Sie wissen, wonach sie suchen sollen!

Ich habe dieses Experiment mit vielerlei Blumenarten wiederholt und es ist immer gelungen, wenn an den Blüten ein Duft erkennbar war. Nur mit völlig duftlosen Blüten (Heidelbeere, wilder Wein, windblütige Gräser u. a.) geht es nicht. Demnach liegt das Verständigungsmittel offenbar im Duft der besuchten Blüten. Wenn dieser dem Körper der heimkehrenden Sammlerin noch erkennbar anhaftet, so wird auch klar, warum die Stockgenossen, die der Tänzerin nachtrippeln, deren Leib so eifrig mit ihren Riechwerkzeugen, den Fühlern, betasten. Sie merken sich den Duft, suchen draußen nach ihm und gelangen so an dieselbe Blütensorte, an der die Sammlerin gewesen war. Dieser Zusammenhang wird überzeugend deutlich, wenn man die Blumen wegläßt und ätherische Öle oder künstliche Riechstoffe anwendet. Wir füttern gezeichnete Bienen aus einem Glasschälchen auf einer Unterlage, die nach Pfefferminz duftet. Nach dem Einsetzen der Tänze befliegen die ausschwärmenden Neulinge alle Gegenstände, wie immer sie aussehen, wenn wir ihnen durch eine Spur von Pfefferminzöl dessen Geruch verliehen haben.

Es ist erstaunlich, daß diese Duftsprache der Bienen auch *bei sehr schwachem Blütenduft* nicht versagt. Der Versuch ist z. B. mit Schwalbenwurzenzian (*Gentiana asclepiadea* L.), mit Hahnenfuß (*Ranunculus acer* L.) oder Feuerbohnen (*Phaseolus multiflorus* Lmk. var. *coccineus* L.) gelungen, durchwegs Blumen mit so unauffälligem Duft, daß man sie gewöhnlich für geruchlos hält. Die Erklärung liegt zum Teil darin, daß Duftstoffe am Körper der Bienen länger haften als an anderen Gegenständen, wie Glas, Porzellan, verschiedenen Metallen, Watte, Papier, oder auch am Chitin anderer Insekten[1].

Es kommt aber noch etwas Weiteres hinzu: Der im Blütengrunde abgesonderte *Nektar* ist mit dem spezifischen Blütenduft geschwängert. Daher trägt die Sammlerin in ihrer Honigblase mit dem Nektar eine *Duftprobe* nach Hause, die sie beim Verfüttern des Tropfens den umgebenden Bienen zur Kenntnis bringt. Daß dies richtig ist, ergibt sich aus folgendem Versuch: Wir betropfen Phloxblüten mit Zuckerwasser, bis sich dieses nach 1–2 Stunden mit dem Phloxduft beladen hat. Dann lassen wir einige Bienen das phloxduftende Zuckerwasser aus einem engen Spalt saugen, so daß ihr Körper dem Duft *nicht* ausgesetzt ist (Fig. 1). Sie tanzen daheim und verfüttern das duftende Zuckerwasser. Die ausschwärmenden Neulinge suchen nach diesem Duft. Sie tun es mit gleicher, einwandfreier Deutlichkeit wie in einem Gegenversuch, bei

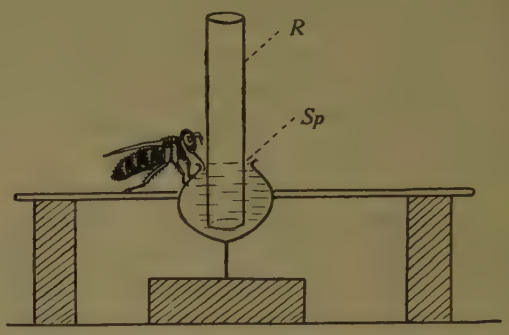


Fig. 1. Bienen saugen *nach Phlox duftendes Zuckerwasser* aus dem schmalen Spalt *Sp* zwischen dem Rande der Glaskugel und dem eingesetzten Glasrohr *R*. Der *Körper* der Bienen ist dem Duft *nicht* ausgesetzt. Das duftende Zuckerwasser wird mit einer Pipette durch die obere Öffnung des Glasrohrs nachgefüllt.

dem die sammelnden Bienen auf Blüten sitzen und aus dem engen Spalt *duftloses* Zuckerwasser aufsaugen (Fig. 2). Der äußerlich am Körper haftende und der innerlich in der Honigblase eingetragene Duft sind *beide* wirksam. Ich habe Bienen auf *Zyklamen*blüten sitzen lassen und ihnen gleichzeitig aus dem engen Spalt *phlox*duftendes Zuckerwasser geboten, also den äußerlich mit dem innerlich eingetragenen Duft gleichsam in Konkurrenz gesetzt. Am Beobachtungsplatz erhielt die Phloxschale doppelt so viele Anflüge als die

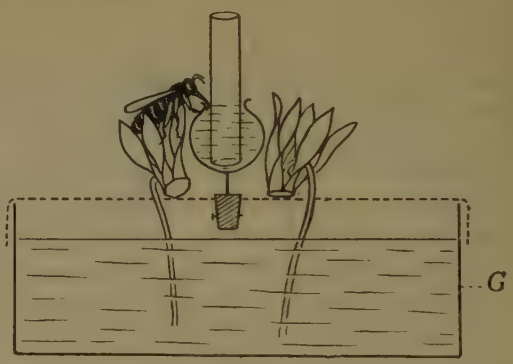


Fig. 2. Bienen saugen *duftloses Zuckerwasser* aus dem Spalt. Ihr *Körper* ist dem Duft von Zyklamenblüten ausgesetzt. *G* Glasschale mit Wasser, zum Einstecken der Blüten mit einem Gitter bedeckt.

Zyklamenschale. Im Gegenversuch saßen die Bienen auf Phloxblüten und tranken zyklamenduftendes Zuckerwasser; nun wurde die Zyklamenschale von Neulingen etwa zweimal so stark angeflogen als die daneben stehende Schale mit Phloxblüten. Demnach hat der von der Lösung absorbierte, im Magen eingetragene Blütenduft die größere Bedeutung. Er gewinnt den Wettbewerb entscheidend, wenn sich die Futterquelle in weiter Entfernung vom Bienenstock befindet. Ich habe den eben beschriebenen Versuch bei einem Abstand von 600 m zwischen Futterplatz und Bienenstock wiederholt. Bei weiter Flugstrecke

[1] Noch unveröffentlichte Untersuchungen von Frl. STEINHOFF.

wird der Körper stark gelüftet und der äußerlich anhaftende Duft verliert an Intensität. Nun richteten sich die ausschwärmenden Neulinge *ausschließlich* nach dem im Magen eingetragenen Blütenduft. Wir erkennen daraus die große biologische Bedeutung des vom Nektar absorbierten Blumenduftes, der von den Bienen in ihrer Honigblase wie in einem wohlverkorkten Fläschchen heimgetragen wird und dann im Stock zur Geltung kommt.

Der Alarm durch die tanzenden Bienen, in Verbindung mit dem Duftsignal, vermittelt den Stockgenossen in einfachster Weise die Kenntnis des Zieles, nach dem sie suchen sollen. Die Nachricht ist eindeutig, weil jede Pflanzenart ihren spezifischen Blütenduft besitzt und weil das Geruchsorgan der Bienen diese vielen Düfte auch zu unterscheiden vermag. Ich stellte einst einen Beobachtungsstock an der systematischen Abteilung des Münchner botanischen Gartens auf. Inmitten dieser Abteilung befand sich eine kleine Anpflanzung einer Immortellenart, die unter normalen Umständen nicht von Honigbienen beflogen wird (*Helichrysum lanatum*). Als ich gezeichnete Bienen an anderer Stelle auf einigen abgepflückten Immortellenblüten fütterte, kamen nach kurzer Zeit alarmierte Neulinge in ansehnlicher Zahl an jenes winzige Beet. Sie hatten das Ziel unter 700 anderen Pflanzenarten, die damals gleichzeitig auf dem engen Raum des Systemgartens in Blüte standen, richtig herausgefunden.

Die Tänze der Bienen erhalten ihren vollen biologischen Sinn erst durch den Umstand, daß sie *nur durch gute, ergiebige Futterquellen* ausgelöst werden. Bei einer Tracht, die ein großes Aufgebot nicht lohnt, wird nicht getanzt. Ein Schälchen mit Zuckerwasser gibt Anlaß zu immer wiederholten Tänzen, solange es gefüllt gehalten wird, stundenlang, vom Morgen bis zum Abend. Bietet man dieselbe Nahrung spärlich in zuckerwasserdurchfeuchtetem Fließpapier, so wird zwar weitergesammelt, aber nicht getanzt. Derselbe Gegensatz ist an natürlichen Blüten zu beobachten, wenn sie einmal reichlich, das andere Mal spärlich Nektar enthalten. Sind also bei einer neu erblühten Pflanzenart durch die Tänze der ersten Sammlerinnen so viele Bienen mobilisiert worden, daß sie den Honigsegen bewältigen und der Nektar in den Blüten spärlich wird, so unterbleiben die Tänze und es unterbleibt hiermit auch ein weiteres Anwachsen der Sammlerschar. Neben der *Menge* des Futters ist seine *Süßigkeit* von ausschlaggebender Bedeutung. Je süßer der gebotene Zuckersaft, desto lebhafter und anhaltender wird getanzt. Bei abnehmender Süßigkeit werden die Tänze matt und unterbleiben schließlich ganz, auch wenn die Sammeltätigkeit noch fortgesetzt wird. Das bedeutet, daß die Blüten mit dem meisten und süßesten Nektar die stärksten Tänze auslösen, daher am besten beflogen und am sichersten befruchtet werden – gewiß für die Blüten ein mächtiger Faktor zur Steigerung der wunderbaren Fähigkeit, in ihren Kelchen hochkonzentrierten Zuckersaft zur Abscheidung zu bringen.

Wenn die Blumendüfte, wie prägnante Ausdrücke einer Wortsprache, zur Verständigung über das Ziel der Sammelflüge dienen, so gesellt sich dazu als weiteres «Wort» der Bienensprache noch ein körpereigener Lockduft, der mit Nachdruck die Stockgenossen dahin ruft, wo ihre Kameraden bereits erfolgreich tätig sind. Die Honigbiene besitzt am Hinterleib ein *Duftorgan*, wie solche von weiblichen Insekten vielfach benützt werden, um die Männchen anzulocken. Bei der Bienenarbeiterin hat es soziale Bedeutung gewonnen. Beim «Sterzeln» vor dem Flugloch zeigen sie den noch unerfahrenen Kameraden als lebende Duftmarken den Weg zum Eingang des Stockes, und beim Anflug an eine Trachtquelle locken sie die in der Nähe herumsuchenden Neulinge durch das Ausstülpen der Duftdrüse an den richtigen Ort (Fig. 3). Man kann bei Bienen, die an einem Glasschälchen Zuckerwasser sammeln, das Duftorgan dadurch ausschalten, daß man die Hinterleibsringe, zwischen denen das Organ bei seiner Betätigung hervortritt, mit Schellack aneinanderklebt. Der Zustrom an Neulingen wird dadurch etwa auf den zehnten Teil vermindert. So mächtig ist die lockende Kraft dieser winzigen Drüse. Es erscheint durchaus logisch, daß die Biene nur dann von ihr Gebrauch macht, wenn sie auf der Wabe getanzt hat. Wenn bei schlechter Tracht die Tänze unterlassen werden, dann unterbleibt auch das Ausstülpen der Duftdrüse beim neuerlichen Anfliegen des Weideplatzes; dann sind ja auch keine neu angeworbenen Helferinnen unterwegs, für die der Wink von Nutzen wäre.

Fig. 3. Biene am Futterschälchen. Der Pfeil weist auf die ausgestülpte Duftfalte hin.

Bei meinen alten Versuchen über die Sprache der Bienen bot ich das Futter stets in unmittelbarer Nähe des Beobachtungsstockes, um die Vorgänge auf den Waben und den Futterplatz gleichzeitig im Auge behalten zu können. Daß sich die ausschwärmenden Neulinge in der Nähe des Stockes rasch und in großer Zahl, an entfernteren Plätzen später und viel spärlicher einstellten, erschien nicht auffällig. Vor zwei Jahren legte ich zum erstenmal einen Futterplatz einige hundert Meter vom Bienenstock entfernt an und er-

lebte die große Überraschung, daß nun die Neulinge in dieser Entfernung sehr bald und zahlreich, in der Nähe des Stockes aber viel spärlicher suchten. Es schien so, als könnten die Tänzerinnen auch sagen, wie weit man fliegen muß, um die Futterstelle zu finden. Ich richtete es nun so ein, daß Bienen eines Beobachtungsstockes in dessen Nähe, an einem 12 m

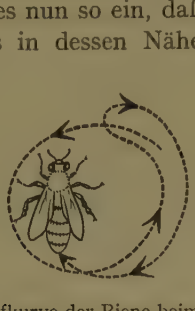


Fig. 4. Laufkurve der Biene beim *Rundtanz*.

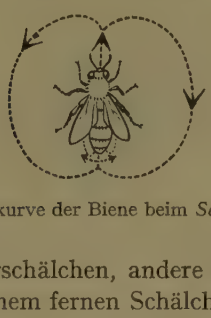


Fig. 5. Laufkurve der Biene beim *Schwänzeltanz*.

entfernten Futterschälchen, andere Bienen aus demselben Volk an einem fernen Schälchen in etwa 300 m Abstand sammelten. Die einen waren durch einen blauen, die anderen durch einen roten Tupfen auf dem Hinterleib auffallend gekennzeichnet. Als ich nach diesen Vorbereitungen an beiden Plätzen gleichzeitig Futter bot und den Beobachtungsstock öffnete, traute ich kaum meinen Augen. Alle Nahsammler machten *Rundtänze* (Fig. 4), alle Fernsammler führten *Schwänzeltänze* (Fig. 5) auf. Beim Schwänzeltanz läuft die Biene einen Halbkreis, dann geradlinig zum Ausgangspunkt zurück, einen Halbkreis nach der anderen Seite, wieder geradlinig zurück, usw. Beim Geradelauf erfolgt jedesmal ein Schwänzeln mit dem Hinterleib. Der Schwänzeltanz erregt genau so wie der Rundtanz das lebhafte Interesse der umgebenden Bienen. Ich verlegte den nahen Futterplatz stufenweise in größere Entfernung. Bei einem Abstande von 50–100 m gingen die Rundtänze in Schwänzeltänze über. Ich brachte gleichzeitig das Futterschälchen der Fernsammler stufenweise immer näher an den Heimatstock. Zwischen 100 und 50 m wurden die Schwänzeltänze durch Rundtänze abgelöst. In vielen weiteren Versuchsreihen hat sich seither dieses Verhalten ausnahmslos bestätigt. Rundtanz und Schwänzeltanz sind zwei verschiedene Ausdrücke der Bienensprache, die auf nahe gelegene und ferne Futterquellen hinweisen und, wie sich zeigen läßt, von den Stockgenossen in diesem Sinne verstanden werden[1].

[1] Ich habe früher den Schwänzeltanz als den Tanz der *Pollen*sammler aufgefaßt. Der Irrtum war dadurch entstanden, daß ich Zuckerwasser und Nektar stets in der Nähe des Stockes geboten hatte, während ich die leicht kenntlichen Pollensammler bei ihrer natürlichen Sammeltätigkeit an weiter abgelegenen Trachtquellen zu beobachten pflegte. Auch Pollensammler machen Rundtänze, wenn ihr Weideplatz näher als 50 bis 100 m, und Schwänzeltanze nur dann, wenn er weiter als 50 bis 100 m vom Stock abliegt.

Die Bienen geben einander genaue Kunde von der Art der entdeckten Blütensorte, sie berichten über die Üppigkeit der Tracht, sie rufen beim Anflug an die Futterquelle die anderen, noch Unerfahrenen, zu sich heran. Sollte sich wirklich eine so differenzierte Sprache auf die Mitteilung «näher» oder «weiter als 100 m vom Stock» beschränken, wo sich doch die Sammelflüge eines Volkes bis zu Entfernungen von 2–3 km ausdehnen? Diese Überlegung gab Anlaß zu vergleichenden Beobachtungen über den Schwänzeltanz bei stufenweiser Verlagerung des Futterplatzes bis an die Grenzen des Flugbereiches. Es zeigte sich, daß mit zunehmender Entfernung der Rhythmus des Tanzes in gesetzmäßiger Weise geändert wird. Bei einem Abstand der Futterquelle von 100 m vollzieht sich der Tanz in hastigen Wendungen; die kurzen, rasch hingeworfenen Schwänzelläufe wiederholen sich etwa zehnmal in einer Viertelminute. Je größer die Entfernung des Weideplatzes ist, desto geringer wird die Zahl der Wendungen beim Schwänzeltanz, um bei einem Abstand von 3 km auf fast nur zwei in einer Viertelminute abzusinken (Fig. 6). Die tanzenden Bienen drehen sich langsamer, während gleichzeitig der geradlinige Schwänzellauf verlängert wird und an Nachdrücklichkeit gewinnt. So kann man mit der Uhr in der Hand auf etwa 100 m genau die Entfernung angeben, in der die Tänzerin gesammelt hat.

Die ausfliegenden Neulinge haben aber nicht nur eine gewisse Kenntnis von der *Entfernung* der aufzusuchenden Trachtquelle, sondern auch von der *Richtung*, in der sie gelegen ist. Ein Beispiel mag dies anschaulich

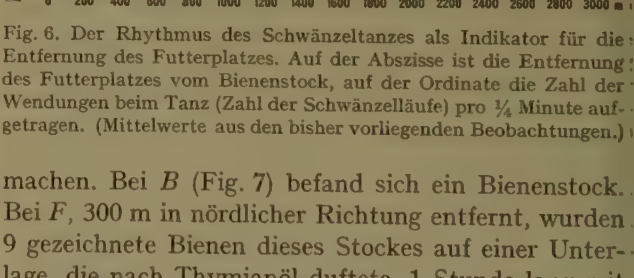


Fig. 6. Der Rhythmus des Schwänzeltanzes als Indikator für die Entfernung des Futterplatzes. Auf der Abszisse ist die Entfernung des Futterplatzes vom Bienenstock, auf der Ordinate die Zahl der Wendungen beim Tanz (Zahl der Schwänzelläufe) pro ¼ Minute aufgetragen. (Mittelwerte aus den bisher vorliegenden Beobachtungen.)

machen. Bei *B* (Fig. 7) befand sich ein Bienenstock. Bei *F*, 300 m in nördlicher Richtung entfernt, wurden 9 gezeichnete Bienen dieses Stockes auf einer Unterlage, die nach Thymianöl duftete, 1 Stunde lang mit Zuckerwasser gefüttert. Alle Neulinge, die sich zugesellten, wurden abgefangen. An verschiedenen Plätzen der Umgebung in gleicher wie auch in entgegengesetzter Richtung lagen kleine Kartonplatten im Grase, ohne Futter, aber mit Thymianduft. Bei jeder saß ein Beobachter und zählte die anschwärmenden,

von den Tänzerinnen hinausgeschickten Bienen. An den entfernten Plätzen, die angenähert in der Richtung der Futterstelle lagen, kamen während jener Stunde je über hundert, während eine gleichartige Duftplatte in unmittelbarer Nähe des Stockes wie auch solche,

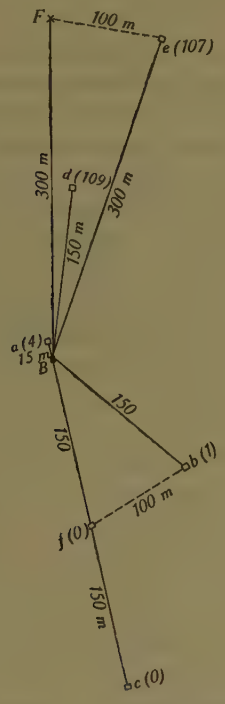


Fig. 7. Versuch über die Richtungsweisung. *B* Bienenstock, *F* Futterplatz in 300 m Abstand vom Bienenstock; die Unterlage des Futterschälchens war mit Thymianöl versehen. *a–f* Duftplatten mit Thymianöl, ohne Futter, in verschiedener Entfernung und Richtung; in Klammer beigefügt: die Zahl der angeflogenen Bienen.

die in großer Entfernung, aber entgegengesetzter Richtung aufgelegt waren, nur vereinzelte oder überhaupt keine Besuche erhielten. Als der Futterplatz in einem anderen Versuch im Süden lag, wandte sich der Strom der Neulinge den südlichen Duftplatten zu und die nördlichen blieben unbeachtet.

Bei aufmerksamer Betrachtung der Schwänzeltänze im Beobachtungsstock lüftete sich der Schleier, der fürs erste über diesen Tatbestand gebreitet war. Bienen, die von verschiedenen Seiten mit Bürde beladen heimkehren, laufen beim Schwänzeltanz die geradlinige Strecke, in welcher das Schwänzeln erfolgt, in verschiedener Richtung. Bei allen Tänzerinnen von derselben Sammelstelle ist der Schwänzellauf gleichgerichtet. Er ändert aber seine Richtung mit der fortschreitenden Tagesstunde. Er ändert die Richtung um denselben Winkel, den die Sonne inzwischen durchmessen hat, aber mit entgegengesetzter Drehung. Hieraus war klar, daß die Tänzerinnen bei ihrer Richtungsweisung irgendwie auf den Sonnenstand Bezug nehmen. Ich suchte nun dem Sinn ihrer Tanzweise auf die Spur zu kommen. Auch einfache Dinge können, solange man sie nicht weiß, dem Verständnis Schwierigkeiten machen. Diese werden geringer, wenn man möglichst übersichtliche Verhältnisse schafft. Ich legte darum in aneinander schließenden Versuchsreihen den Futterplatz genau südlich, dann östlich, nördlich und westlich vom Stock an und beobachtete die Tänze zu verschiedenen Tagesstunden unter genauer Beachtung des Sonnenstandes. Dabei offenbarte sich rasch eine sehr eigenartige Seite im Lexikon der Bienensprache: Befindet sich zur Zeit der Beobachtung der Futterplatz, vom Stock aus gesehen, in derselben Richtung wie die Sonne, so legen die Tänzerinnen auf der Wabe die geradlinige Tanzstrecke, den Schwänzellauf, genau nach oben (Fig. 8 *a*). Liegt der Futterplatz links vom Sonnenstande, so richten sie auch den Schwänzellauf nach links, und zwar um jenen Winkel, um den sich die Stockgenossen nach links von der Sonne halten müssen, um an den Weideplatz zu kommen (Fig. 8 *b*). Liegt der Futterplatz rechts vom Sonnenstande, so wird um den entsprechenden Winkelbetrag nach rechts von der Richtung nach oben getanzt (Fig. 8 *c*). Und liegt der Futterplatz genau entgegengesetzt zum Sonnenstande, so geht der Schwänzellauf auf der Wabe senkrecht nach unten (Fig. 8 *d*). Diese Richtungsweisung nach dem Sonnenstande versagt auch bei bedecktem Himmel nicht. Sie versagt auch dann nicht, wenn man ein Bienenvolk bei bedecktem Himmel in eine ihm unbekannte Gegend versetzt und den Versuch durchführt, bevor ein Sonnenstrahl durch eine Lücke der Wolkendecke hervorbrechen konnte. Daraus geht zwingend hervor, daß die Bienen den jeweiligen Sonnenstand auch zu erkennen

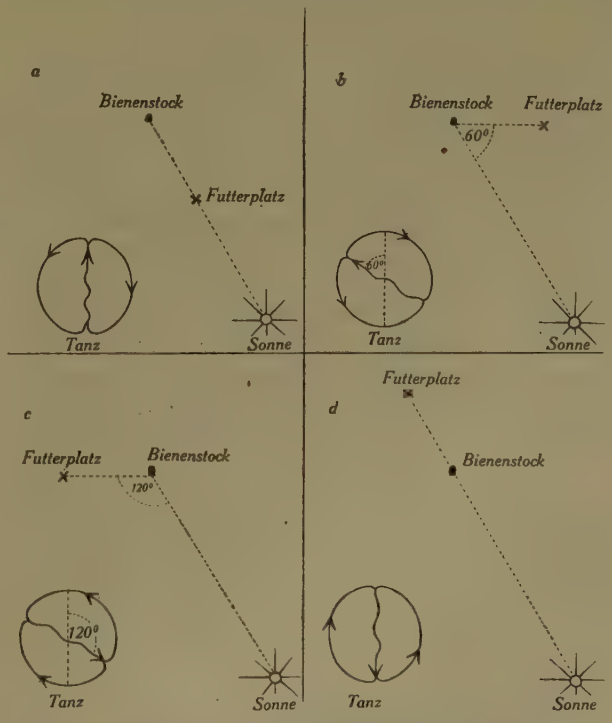


Fig. 8. Vier Beispiele für die Richtungsweisung. Die Sonne steht südöstlich vom Stock. Die Skizze links unten in jeder Abbildung zeigt schematisch, wie bei der angegebenen Lage des Futterplatzes der Schwänzeltanz verläuft.

vermögen, wenn er unseren Blicken durch Wolken verhüllt ist. Vielleicht liegt dieses Rätsels Lösung in einem feinen Empfindungsvermögen für die Richtung der Wärmestrahlen, die ja durch eine Wolke hindurchgehen, ohne nach allen Seiten zerstreut zu werden. Gewißheit darüber können erst künftige Versuche bringen.

Was ich von der Entfernungs- und Richtungsweisung gesagt habe, mag Ihnen phantastisch scheinen. Ich hätte es nicht vorgetragen, wenn ich mir nicht bewußt wäre, vor meinem Bienenstock jeden Zweifler von der Wahrheit der Sache überzeugen zu können.

Vielleicht denken Sie, daß die Bienen meines Beobachtungsvolkes sozusagen schon gelehrte Bienen sind, die sich nicht normal verhalten. Ich habe mich an herausgehobenen Waben eines gewöhnlichen *Zander*-kastens überzeugt, daß seine Bewohner ebenso tanzen und ebenso die Richtung weisen. Mit einer solchen emporgehobenen Wabe in der Hand war ich versucht, dieselbe *horizontal* zu legen. Was würden dann die Tänzerinnen machen!? Es geschah etwas völlig Unerwartetes. Die Richtungsweisung nach dem Sonnenstande, auf der senkrecht hängenden Wabe die allein mögliche Art, wird auf horizontal liegender Tanzfläche abgelöst von einer unmittelbaren Angabe der Richtung zur Futterstelle: Die geradlinige Laufstrecke des Schwänzeltanzes weist direkt nach der Himmelsrichtung, in der sich der Futterplatz befindet. Bei Drehung der herausgehobenen Wabe in der horizontalen Ebene läßt sich die Tänzerin den Tanzboden unter den Füßen wegdrehen und hält die Richtung ein, wie eine Kompaßnadel. Ich habe den ganzen Beobachtungsstock horizontal gelegt und stundenlang den Tänzerinnen zugeschaut. Sie ändern nun die Tanzrichtung nicht mehr mit dem wandernden Tagesgestirn, sondern halten bei ihrem Schwänzellauf von früh bis abends die Himmelsrichtung ein, in der ihr Weideplatz zu finden ist. Man muß sich gegenwärtig halten, daß ein Tanz auf horizontalem Boden keine unbiologische Zumutung bedeutet. Bei vorlagernden Völkern kann man Tänze heimkehrender Sammlerinnen nicht selten auf der horizontalen Anflugfläche vor dem Flugloch sehen, und auch im Stock selbst, bei Waben, die nach unten nicht ganz ausgebaut sind, habe ich solche auf der inneren, horizontalen Fläche des Wabenrähmchens mehrfach beobachtet.

Da wir nun wissen, wie sich die Bienen über Entfernung und Richtung einer gegebenen Örtlichkeit verständigen, wird auch eine jedem Imker geläufige Tatsache begreiflich, die bisher in ein undurchdringliches Dunkel gehüllt schien: daß die Kundschafter eines Bienenschwarms, die *Spurbienen*, die eine geeignete Wohnung aufgespürt haben, die Schwarmtraube veranlassen, sich aufzumachen und geraden Weges ihrer künftigen Behausung zuzufliegen, auch wenn diese in kilometerweiter Entfernung liegt. Man hat auf der Oberfläche einer Schwarmtraube tanzende Bienen beobachtet. Ich glaube, daß solche Tänze nicht nur eine Aufforderung zum Aufbruch bedeuten, sondern daß sie ebenso, wie die Tänze der heimkehrenden Sammlerinnen, klare Angaben über die Entfernung und Richtung des Ziels zum Inhalt haben.

Lange, bevor mir die zuletzt geschilderten Feinheiten der «Sprache» der Bienen bekannt waren, habe ich vorgeschlagen, ihr Nachrichtenwesen auszunützen und sie durch künstlich ausgelöste Tänze mit entsprechender Duftparole rasch und in großer Zahl an bestimmte Blüten hinzulenken, wo solches dem Praktiker erwünscht ist. Ursprünglich zur Steigerung der Honigernten beim Wanderbetrieb gedacht, ist dieser Vorschlag dann zuerst zur Verbesserung der Bestäubung und zur Steigerung der Samenernten bei *Rotklee* von russischen Bienenforschern nach 1930 für die Praxis ausgearbeitet und bald mit Nutzen in ihre Landwirtschaft eingeführt worden. Ich selbst habe mich in den letzten Jahren mit Unterstützung der deutschen Imkerschaft und einer großen Zahl von Mitarbeitern dieser praktischen Auswertung zugewandt. Ohne hier auf technische Einzelheiten einzugehen, in denen wir, wie ich glaube, die russischen Versuche erfolgreich weiterentwickelt haben, möchte ich über Ziel und Weg der neuen Methode und über die erreichten Ergebnisse nur das Folgende sagen:

Rotkleeblüten setzen keine Samen an, wenn sie nicht von Insekten besucht und befruchtet werden. Langrüsselige Hummeln, die natürlichen Bestäuber dieser Blüten, sind zu spärlich, um an ausgedehnten Kulturen die Befruchtungsarbeit zu bewältigen. Bienen pflegen andere Blumen zu bevorzugen, weil ihrem kürzeren Rüssel der Nektar in den tiefen Kronröhren des Rotklees nur teilweise zugänglich ist. Die Samenerträge sind daher vielfach sehr unbefriedigend, die Beschaffung des nötigen Saatgutes für diese wichtige Futterpflanze ist in Frage gestellt.

Man kann einen ausreichenden Beflug der Blüten durch Bienen bewirken, wenn man etwa vier Völker je Hektar in der Nähe der Felder zur Aufstellung bringt und sie durch täglich wiederholte Fütterung mit kleinen Mengen Zuckerwasser unter Beigabe von Rotkleeblüten auf den Klee hinlenkt. Die gefütterten Bienen tanzen im Stock, sie duften nach Rotklee und machen dadurch bei ihren Kameraden Propaganda für den Besuch der Rotkleeblüten. Feldversuche großen Maßstabes sollten zeigen, wieweit sich auf diese Weise der Beflug und der Samenertrag steigern läßt. Es wurden für jeden Versuch zwei Felder gewählt, die in ihrer Größe und Lage, in Bodenbeschaffenheit, Düngung und Saatgut einander nach Möglichkeit entsprachen. An jedem wurde die gleiche Zahl von Bienenvölkern aufgestellt. Der Abstand beider Felder war so groß gewählt, daß jede Bienengruppe nur *ihr* Rot-

kleefeld beflog und das andere ihrem Flugbereich entzogen war. Am *Versuchsfeld* wurde die Duftlenkung durchgeführt. Am *Kontrollfeld* erhielten die Bienen zu den gleichen Zeiten genau gleiche Mengen Zuckerlösung, aber ohne Beigabe von Rotkleeblüten. Aus dem Vergleich beider Felder war somit die Wirkung der *Duftlenkung* erkennbar.

In 12 solchen Feldversuchen wurde das duftbelenkte Rotkleefeld ohne Ausnahme deutlich stärker beflogen, im Durchschnitt drei- bis viermal so stark als das Kontrollfeld. Der Samenertrag lag in neun zahlenmäßig kontrollierten Versuchen auf den belenkten Feldern im Durchschnitt um rund 40% höher als auf den zugehörigen Kontrollfeldern[1].

Dem Anwendungsbereich der Duftlenkung auf dem Gebiete der Landwirtschaft sind aber die Grenzen weiter gesteckt. Auch der Besuch von Blüten, die von den Bienen schon ohne künstlichen Anreiz gern beflogen werden, kann durch das Duftlenkungsverfahren einen gewaltigen zusätzlichen Antrieb erhalten. Die Sammlerinnen beginnen ihre Arbeit früher am Tage, sie setzen sie länger fort, sind eifriger am Werke und fliegen auch bei verhältnismäßig ungünstiger Witterung. In sechs Versuchen an *Raps* wurden die belenkten Felder stets stärker beflogen als die Kontrollfelder. Der Samenertrag war in vier verwertbaren Versuchen um 12–33% erhöht. In drei Versuchen am nahe verwandten *Rübsen*, der stärker als Raps auf Fremdbestäubung angewiesen ist, wurde auf den belenkten Feldern eine Steigerung des Samenertrags um 27%, 44% und 51% erzielt. Auch bei *Buchweizen* scheint ein Erfolg in Aussicht zu stehen, doch bleiben hier, wie bei anderen landwirtschaftlichen Nutzpflanzen, erst weitere Versuche abzuwarten.

Wenn wir die Bienen auf Rotklee lenken und sie hierdurch von anderen, lohnenderen Trachtquellen abziehen, so kann es dem *Imker* zum Nachteil gereichen. Im Durchschnitt war allerdings bei unseren Versuchen der Verlust durch den gesteigerten Sammeleifer ausgeglichen, so daß der Bienenwirt nicht zu Schaden kam. Bei guten Trachtpflanzen kann eine sachgemäß durchgeführte Duftlenkung für den Imker von großem Vorteil sein. Im Vergleich mit einer entsprechenden Zahl duftlos gefütterter Kontrollvölker lieferten 71 auf *Schwedenklee* oder *Weißklee* gelenkte Völker durchschnittlich einen Mehrertrag von rund 25–50%, 77 auf *Raps* und *Rübsen* gelenkte Völker durchschnittlich Mehrerträge von rund 20–40%, 39 auf *Heidekraut* gelenkte Völker solche von 13–34%, 9 auf *Kohldisteln* gelenkte Völker Mehrerträge von 35–95% usw. Bei richtiger Anwendung wird sich das Verfahren für den Imker um so mehr lohnen, als ja der aufgewandte Zucker nicht verlorengeht, sondern der Entwicklung und dem Ertrag der Völker zugute kommt, also in die Tasche des Imkers zurückkehrt.

Das neue Verfahren in die Praxis einzuführen wäre eine dankenswerte Aufgabe für die bienenkundlichen Versuchsanstalten. Dann werden, wie es schon so oft geschah, die Früchte einer theoretischen Arbeit der Praxis zugute kommen. Sosehr ich dies hoffe und erwarte, so gestatten Sie mir doch das Geständnis: die reinste Freude bleibt die der Erkenntnis, frei vom irdischen Hauch einer nutzbringenden Auswertung.

Summary

If honey-bees find a feeding place, after return they report the discovery by dancing. The species of flowers from which they are coming is indicated by means of the flower-scent adhering to their bodies, and also by the scent of nectar brought into the hive within the honey-stomach. By a long flight the scent adhering to the outer surface is diminished. But the scent within the honey-stomach is still the same. Therefore the scent of nectar (that is the specific flower-scent absorbed by nectar) is especially important if the feeding place is far away from the hive.

Bees dance only in case there is plenty of food. Then the informed bees fly out and look for the flowers having the scent indicated by the dancing bees. In this way the number of visiting bees increases, and the nectar becomes scarce. Then honey collecting is still continued, but there is no more dancing in the bee-hive and the number of bees does not increase, so that there always is the correct relation between the amount of nectar and the number of collecting bees.

If the feeding place is at a distance of some hundred meters, there are many bees seeking for food at that distance but only a few seeking near the hive. By using an observation-hive the matter could be cleared up. Bees collecting at a feeding place nearer than 50 to 100 m make round-dances (Fig. 4, p. 400). Bees coming from a feeding place more distant make tail-wagging dances (Fig. 5, p. 400). The tail-wagging dance not only indicates that the food has been found at a distance of more than 50—100 m, but it also gives a very exact knowledge of the distance by the number of turnings (Fig. 6, p. 400). Moreover the way to the feeding place is indicated by the direction of the straight run. Running upwards means that the feeding place is situated in the same direction as the sun. Running downwards means that the opposite direction has to be taken for finding the feeding place. Running to the left in a certain angle to the direction upwards indicates that in the same angle left of the sun the food can be found (Fig. 8, p. 401).

Our knowledge about the "language" of bees can be used for leading bees to certain flowers *for which it is desirable to be more visited.* In this way the pollination and therefore the crop of red clover and other plants has been improved (on average about 40%) and the honey-production has been increased.

Literatur

ANDRIJUK, Deutscher Imkerführer *12*, 11 (1939); *14*, 125 (1940).

K. VON FRISCH, Über den Geruchssinn der Bienen und seine blütenbiologische Bedeutung, Zoolog. Jahrb. (Abt. Physiol.) *37*, 1–238 (1919), als Buch: G. Fischer, Jena 1919; Über die «Spra-

[1] Bei einem Zuckerverbrauch von 3,5 kg pro Volk für eine fünfwöchige Lenkung erfordert 1 Hektar Feldfläche 14 kg Zucker, oder, bei einem Preis von 1,10 Fr., einen Kostenaufwand von 15,40 Fr. Bei einem Durchschnittsertrag von 100 kg pro Hektar würde ein Mehrertrag von 40 kg (bei einem Preis von 6,60 Fr. für 1 kg Rotkleesamen) einen Mehrgewinn von rund 250 Fr. pro Hektar bedeuten.

che» der Bienen, Zoolog. Jb. (Abt. Physiol.) *40*, 1–186 (1923), als Buch: G. Fischer, Jena 1923; Ein Vorschlag für den Wanderimker, in: Bienenzucht und Bienenforschung in Bayern, Festschr. Münchn. Bezirks-Bienenzuchtver. z. 50. Gründungsjahr, S. 77–79, Neumünster 1927; Über den Geschmacksinn der Biene, Z. vergl. Physiol. *21*, *1–156* (1934); Die Tänze der Bienen, Österr. Zoolog. Z. *1*, 1; Duftgelenkte Bienen im Dienste der Landwirtschaft und Imkerei, im Druck, Springer-Verlag, Wien.

Gubin, Pschelovodstvo *6* (1936); *5*, (1938); *7* (1938); *6* (1939) (russisch).

Chr. Henkel, Unterscheiden die Bienen Tänze? Diss., Bonn 1938.

Kapustin, Pschelovodstvo *8/9*, 37, 38 (1938) (russisch).

Komarow, Pschelovodstvo *5* (1939) (russisch).

Paparia, Kolgosuje Buhilnizstwo *4*, 16 (1940) (ukrainisch).

Sorokin, Pschelovodstvo *8/9*, 38 (1938) (russisch).

Titow und Kowaljew, Pschelovodstvo *6*, 15 (1939) (russisch).

P. N. Wepрikow, Die Bestäubung der landwirtschaftlichen Kulturpflanzen, Selchosgis-Verlag Moskau 1936, ins Deutsche übertragen durch die Fachgruppe Imker, Berlin.

Communications provisoires - Vorläufige Mitteilungen
Comunicazioni preliminari - Preliminary reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le comunicazioni preliminari è responsabile solo l'autore. – The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Latin squares of the sixth order

The properties of a square array of n letters, each repeated n times, and such that each letter occurs once in each row and once in each column of the n^2 cells, were first discussed by Euler[1] (1782); since then the enumeration and the investigation of other properties of these *Latin Squares* have interested many mathematicians. Some aspects of the problem assumed practical importance about twenty years ago, when Latin square arrangements began to be used extensively in the design of agricultural and other scientific experiments.

One problem to which Euler gave particular attention was that of finding a Græco-Latin square, or as he termed it *un quarré magique complet*, namely two superposed squares, one in Roman and one in Greek letters, with the additional restriction that each of the n^2 pairs of one Roman and one Greek letter should occur once and once only. On evidence that was scarcely adequate, he concluded that for 6×6 squares no such arrangement existed; his conclusion was finally confirmed by Fisher and Yates[2] (1934) after a systematic enumeration of Latin squares of this order.

A Græco-Latin square of order n may be looked upon as a (1^n) partition of an $n \times n$ Latin square, since it entails the subdivision of the n^2 cells into n sets such that each contains one cell from each row, one from each column, and one of each letter; to each of these sets of n cells, usually termed *directrices* and possessing the property of being orthogonal with rows, columns, and Roman letters, a different Greek letter is then assigned. Certain agricultural problems recently caused the writer to investigate the existence of less complete partitions of a 6×6 Latin square, and in particular of (3^2) and (2^3) partitions, these requiring the subdivision of the 36 cells into either two sets of eighteen or three sets of twelve such that each set contains three or two from each row, column, and letter. He demonstrated the existence of (2^3) partitions for every 6×6 square and of (3^2) partitions for most squares (Finney[3], 1945).

This study suggested the further problem of discovering other orthogonal partitions of the 6×6 squares and of enumerating them. Fisher and Yates have classified the squares into twelve adjugate sets, such that any orthogonal property of the kind under discussion is common to all squares of the same set; consequently only a detailed examination of one square from each set was necessary. The procedure followed was essentially the same as that used by Euler in his search for Græco-Latin squares, namely the exhaustive ascertainment of directrices followed by the listing of sets of directrices having no cells in common. Euler found one square to have a set of four directrices giving a $(1^4, 2)$ partition, and from this can be formed, by combination of parts, every other type of partition except the (1^6); the existence of $(1^4, 2)$ partitions has been demonstrated for four of the twelve adjugate sets.

As an illustration of the results obtained, the properties of one square will be discussed in some detail. The square chosen is:

A	B	C	D	E	F
B	A	F	E	D	C
C	D	A	B	F	E
D	F	E	A	C	B
E	C	B	F	A	D
F	E	D	C	B	A

which is a representative of an adjugate set (Fisher and Yates' XV, XVI) having a remarkably high degree of symmetry in its orthogonal partitions. There are 24 directrices, and each cell of the square lies on four of these; for example, the first cell of the first row has passing through it the directrices AFBCDE, AEFBCD, ADEFBC, ACDEFB, the six letters being taken from the six rows of the square in the order specified. Sets of four directrices leading to $(1^4, 2)$ partitions can be chosen in thirty different ways, and these use every directrix five times. A typical one of these partitions, the nearest approach possible to a 6×6 Græco-Latin square, is:

$A\alpha$	$B\beta$	$C\gamma$	$D\delta$	$E\varepsilon$	$F\varepsilon$
$B\varepsilon$	$A\varepsilon$	$F\alpha$	$E\gamma$	$D\beta$	$C\delta$
$C\beta$	$D\gamma$	$A\delta$	$B\alpha$	$F\varepsilon$	$E\varepsilon$
$D\varepsilon$	$F\delta$	$E\beta$	$A\varepsilon$	$C\alpha$	$B\gamma$
$E\delta$	$C\varepsilon$	$B\varepsilon$	$F\beta$	$A\gamma$	$D\alpha$
$F\gamma$	$E\alpha$	$D\varepsilon$	$C\varepsilon$	$B\delta$	$A\beta$

[1] L. Euler, "Recherches sur une nouvelle espèce de quarrés magiques", Verhandelingen uitgegeven door het Zeeuwsch Genootschap der Wetenschappen te Vlissingen *9*, 85–239 (1782).

[2] R. A. Fisher and F. Yates, "The 6×6 Latin squares", Proc. Cambridge Philos. Soc. *30*, 492–507 (1934).

[3] D. J. Finney, "Some orthogonal properties of the 4×4 and 6×6 Latin squares", Ann. Eugenics *12*, 213–219 (1945).

where α, β, γ, δ mark the four directrices and ε the residual *duplex*, or set of two cells from each row, column, and letter. In the thirty partitions, each of fifteen duplexes occurs twice. By combination of a directrix with a duplex, 120 different $(1^3, 3)$ partitions can be formed, and a further forty exist which cannot be derived in this way; in the total of 160, every directrix occurs twenty times. The $(1^2, 2^2)$ partitions have not been enumerated systematically, but the existence of at least 180 has been established and there are indications that this is the full total. Other properties of the directrices are that each has two cells in common with five of the others, one cell in common with eight of the others, and no cell in common with the remaining ten.

The full enumerations that have been made are summarized in the following table; the figure in the column (1, 5) is, of course, the number of directrices. The adjugate sets are numbered according to FISHER and YATES' classification of seventeen type squares, five of the sets having two type numbers.

Square type	Type of partition				
	$(1, 5)$	$(1^2, 4)$	$(1^3, 3)$	$(1^4, 2)$	$(1^2, 2^2)$
I, II	8	14	0	0	24
III	8	4	0	0	4
IV	8	16	8	2	20
V, VI	8	12	8	2	24
X	32	204	256	56	336 [1]
XV, XVI	24	120	160	30	180(?)

The remaining six sets, types VII; VIII, IX; XI, XII; XIII; XIV; XVII, have no directrices, and therefore cannot have partitions of the types listed.

The remaining types of partition of the number six, namely (1, 2, 3), (2^3), (2, 4) and (3^2), have not yet been completely enumerated, though the total numbers that can be derived by combination of parts in $(1^4, 2)$ or $(1^3, 3)$ partitions have been counted. Even these are sometimes very numerous, especially for squares of type X, for which the figures are 976, 168, 238, and 224 respectively. Squares of types XI—XIV and XVII have no (3^2) partitions, and squares without directrices clearly have no (1, 2, 3) partitions, but otherwise partitions of these types can be found for all squares.

The square already discussed, in common with others of type XV, XVI, has twenty pairs of mutually orthogonal $(1^3, 3)$ partitions, of which the following is an example:

$A\alpha 1$	$B\beta 2$	$C\gamma 3$	$D\delta 4$	$E\delta 4$	$F\delta 4$
$B\delta 4$	$A\delta 4$	$F\alpha 2$	$E\gamma 4$	$D\delta 3$	$C\beta 1$
$C\delta 4$	$D\gamma 1$	$A\delta 4$	$B\alpha 3$	$F\beta 4$	$E\delta 2$
$D\delta 2$	$F\delta 3$	$E\delta 1$	$A\beta 4$	$C\alpha 4$	$B\gamma 4$
$E\beta 3$	$C\delta 4$	$B\delta 4$	$F\delta 1$	$A\gamma 2$	$D\alpha 4$
$F\gamma 4$	$E\alpha 4$	$D\beta 4$	$C\delta 2$	$B\delta 1$	$A\delta 3$

Here both the Greek letters and the numbers mark $(1^3, 3)$ partitions of the original Latin square, and also each of 1, 2, 3 occurs once in the same cell as each of α, β, γ, three times in the same cell as δ, while 4 occurs three times with each of α, β, γ, nine times with δ. This appears to be the most complex type of orthogonal partitioning possible for 6×6 Latin squares; twelve such pairs of partitions may be found for squares of type X, but the remaining types have none.

In this brief note, it has been possible to give only an indication of the properties of these orthogonal partitions; a full account of the results so far attained will shortly be published in the Annals of Eugenics (1947)[1]. Much still remains to be done, especially in respect of those partitions which have yet to be enumerated. In arrays of letters which at first inspection seemed remarkable only for their complete lack of symmetry, many interesting and complex patterns have come to light, and there now seems little doubt that the numbers and interrelationships of the remaining partitions will also show symmetric structures.

D. J. FINNEY

University of Oxford, August 29, 1946.

[1] Not completely enumerated.

Zusammenfassung

EULER hatte in seiner Originalabhandlung über die lateinischen Quadrate vermutet, daß kein Paar wechselseitig orthogonaler 6×6 Quadrate existiert, was einige Jahre später bewiesen wurde. Man fand dann aber, daß diese 6×6 lateinischen Quadrate einige interessante orthogonale Verteilungen in einem schwächeren als dem EULERschen Sinne besitzen, die zum Teil klassifiziert und aufgezählt werden konnten. Die vorliegende Note charakterisiert die erhaltenen Resultate und gibt einige interessante Symmetrieeigenschaften dieser Verteilungen an.

[1] D. J. FINNEY, "Orthogonal partitions of the 6×6 Latin squares", Ann. Eugenics *13* (in the press) (1947).

Hemmungswirkung verschiedener Chinone auf die Eiweißspaltung durch Papain [1]

K. WALLENFELS[2] gibt in einer vor kurzem erschienenen Arbeit der Vermutung Ausdruck, daß die durch die Einwirkung von Chinonen auf Bakterienkulturen erzielte Wachstumshemmung auf der Beeinflussung eines chinonempfindlichen Fermentsystems beruht. Diese Annahme erscheint uns als eine brauchbare Arbeitshypothese, hingegen können wir uns nach Vergleich der von WALLENFELS zitierten Versuche von KUHN und BEINERT über die Carboxylasehemmung durch Chinone mit den von A. E. OXFORD[3] sowie E. F. MOELLER[4] gemessenen Wachstumshemmungen bei *Staphylococcus aureus* nicht der Meinung anschließen, daß die Carboxylase bei der antibakteriellen Wirkung eine entscheidende Rolle spielt. Dazu sind die Übereinstimmungen der Hemmungsreihen doch nicht überzeugend genug; außerdem sind eine Anzahl weiterer bei Bakterien nachgewiesener Fermente bekannt, die sich durch Chinone hemmen lassen und daher für die antibiotische Wirkung durch ihre Hemmbarkeit auch verantwortlich sein können.

Um zur Klärung dieser Fragen beizutragen, haben wir kürzlich die Hemmung der Aktivität von Urease und Katalase durch eine Anzahl verschiedener Chinone untersucht und darüber an anderer Stelle berichtet[5]. Die erhaltenen Ergebnisse lassen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Fermenten und der antibiotischen Wirksamkeit der Chinone unwahrscheinlich erscheinen.

[1] Ausführliche Veröffentlichung mit weiteren Belegen folgt in den Monatsheften für Chemie (Wien).

[2] K. WALLENFELS, Chemie *58*, 1 (1945).

[3] A. E. OXFORD, Chem. Ind. *61*, 189 (1942).

[4] Zitiert bei WALLENFELS, Anm. 2.

[5] O. HOFFMANN-OSTENHOF und W. H. LEE, Mh. Chem. *76*, 180 (1946); O. HOFFMANN-OSTENHOF und E. BIACH, Mh. Chem. (im Druck).

In Fortsetzung dieser Versuche unternahmen wir es nunmehr, die Hemmung der Eiweißspaltung durch Papain durch verschieden substituierte Chinone zu messen. Papain diente uns hierbei als *Modellferment* für eine Anzahl in Bakterien nachgewiesener Fermente papainartiger Natur. Zur Bestimmung der Papainaktivität folgten wir der klassischen Methode von Willstätter und Grassmann[1]; die bei optimaler Temperatur (40° C) und optimalem p_H (5,0) stattfindende Eiweißspaltung wird durch Bestimmung des Zuwachses an —COOH-Gruppen vermittels Titration mit alkoholischem KOH in alkoholischer Lösung unter Verwendung von Thymolphthalein als Indikator gemessen. Als Substrat wurde reinste Gelatine, als Enzympräparat das käufliche Papayotin (Schuchardt) verwendet. Die Inhibitoren wurden sämtlich in Wasser gelöst der Versuchslösung zugesetzt. Ein Blindversuch unter gleichen Bedingungen, aber ohne Zusatz eines Inhibitors, diente als Maß zur Bestimmung der prozentuellen Hemmung der Papainaktivität. Es wurden auch Versuche unter Zusatz von HCN zur Ausschaltung der «Antikatalyse» durch Schwermetalle durchgeführt; diese ergaben innerhalb der Versuchsfehlergrenze die gleichen Hemmungswerte.

Die in der Tabelle angegebenen Hemmungswerte sind in allen Fällen Hemmungswerte aus bei vier verschiedenen Zeiten (2, 4, 7 und 24 Stunden) ausgeführten Messungen. Die Werte sind mit einer Fehlergrenze von ±5% auch bei Verwendung verschiedener Gelatinesorten reproduzierbar; diese Genauigkeit reicht für den von uns angestrebten Zweck völlig aus.

Tabelle 1

Hemmung der Aktivität nicht aktivierten Papains durch Chinone

Substanz	Prozentuelle Hemmung der Eiweißspaltung bei verschiedener molarer Konzentration der Hemmstoffe im Versuchsansatz		
	10^{-4}	10^{-5}	gesättigte Lösung
p-Benzochinon	100	32	
Toluchinon	71	25	
p-Xylochinon	42	29	
4-Methoxytoluchinon . . .	18	4	
2,6-Dimethoxybenzochinon	0	—	
2,5-Dimethoxybenzochinon	unlösl.	0	
Chlorbenzochinon	0	—	
2,6-Dichlorbenzochinon . .	unlösl.	40	
2,5-Dichlorbenzochinon . .	unlösl.	29	
Trichlormethylbenzochinon	unlösl.	unlösl.	31 (Konz. ca. 10^{-6})
Chloranil	unlösl.	unlösl.	0 (Konz. ca. 10^{-7})
1,2-Naphthochinon. . . .	unlösl.	48	
1,4-Naphthochinon. . . .	unlösl.	5	
Lawson	unlösl.	0	
Isonaphthazarin	unlösl.	0	

Außer den angeführten Chinonen haben wir noch versucht, die Hemmwirkung von Naphthazarin und Methylnaphthazarin auf die Papainaktivität zu bestimmen; diese Substanzen erleiden aber bei der Titration einen Farbwechsel, der die Erkennung des Umschlags des Thymolphthaleins stark stört; die erhaltenen Ergebnisse bedürfen der Verifizierung durch eine andere Methodik. Von Antibioticis anderer Gruppen wurden Penicillin, Patulin und Salizylsäure geprüft; keine dieser Substanzen zeigt in den bei Chinonen noch wirksamen Konzentrationen irgendeinen Einfluß auf die Papainaktivität.

Bei Vergleich obiger Tabelle mit den Wirkungsreihen derselben Chinone gegenüber Bakterienkulturen läßt sich kaum irgendeine Übereinstimmung feststellen. Daraus können wir mit einiger Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Hemmung von Papain ebensowenig wie die der früher untersuchten Fermente Urease und Katalase in einem Zusammenhang mit der Wachstumshemmung der Bakterien steht. Die Frage ist aber weiterhin offen und wird von uns in laufenden Versuchen geprüft.

Eine interessante Beobachtung ist, daß die Wirkungsreihe der verschiedenen Chinone gegenüber der Papainaktivität weitgehend den von uns früher erhaltenen Wirkungsreihen derselben Substanzen gegenüber Urease bzw. Katalase entspricht. Es kann daraus vermutet werden, daß der Wirkmechanismus der Hemmung bei diesen drei Fermenten ein ähnlicher ist, was bei Urease und Papain nicht überraschend erscheint, da ja die meisten Aktivatoren und Hemmkörper bei diesen beiden Enzymen parallele Wirkungen entfalten. Derartige Ähnlichkeiten sind aber für die Katalase noch nicht festgestellt worden.

Beiläufig sei noch bemerkt, daß die Hemmwirkungen der Chinone gegenüber diesen drei Fermenten keine Übereinstimmung mit den Oxydations-Reduktionspotentialen derselben Chinone aufweisen; trotzdem kann aber eine oxydative Wirkung der Grund für die Hemmwirkung sein; denn, wie kürzlich im hiesigen Laboratorium festgestellt wurde[1], geht selbst die Oxydation des Hämoglobins zum Methämoglobin durch dieselben Chinonderivate nicht entsprechend dem Oxydations-Reduktionspotential der einzelnen Substanzen vor sich, wobei in diesem Falle ein Zweifel am Oxydationscharakter der Reaktion doch kaum möglich ist.

Otto Hoffmann-Ostenhof und Elisabeth Biach

I. chemisches Laboratorium der Universität Wien, den 15. Juni 1946.

Summary

With the intention to clarify the mechanism of action of the antibiotic effect of some quinones the inhibition of the activity of papain by various quinones was measured. The results let it appear improbable that there is any relation between the antibacterial effect of the quinones and their inhibition power on papain. On the other hand a close parallelism was found in the strength of inhibition of the same quinones on papain, urease and catalase. The mechanism of action of the quinone inhibition of these three enzymes must be regarded as a very similar one.

[1] R. Willstätter und W. Grassmann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. *138*, 184 (1924).

[1] O. Hoffmann-Ostenhof, W. Weis und O. Kraupp, Mh. Chem. (im Druck).

Über die Entstehung von Dehydracetsäure und ihren Analogen bei der Oxydation der α,γ,δ,ζ-Tetraketone mit Bleitetraacetat

Bei den Versuchen, die α, γ, δ, ζ-Tetraketone I mit Bleitetraacetat in Eisessig zu oxydieren, entstanden unerwartet in guten Ausbeuten die Dehydracetsäure bzw. analoge «Dehydro»-β-ketosäuren (IV). So wurde aus Oxalyl-diaceton (Ia) die Dehydracetsäure (IVa), aus Dekantetron-(3, 5, 6, 8) (Ib) die Dehydro-propionyl-

essigsäure (IVb) und aus Oxalyl-diacetophenon (Ic) die Dehydro-benzoyl-essigsäure (IVc) erhalten.

Man kann die ungewöhnlich verlaufende Reaktion durch die Annahme erklären, daß die $\alpha, \gamma, \delta, \zeta$-Tetraketone in der Di-enol-Form (II) reagieren, welche eine Glykolspaltung unter Bildung von Acyl-ketenen (III) erleidet. Aus 2 Molekeln Acyl-keten entsteht dann die «Dehydro»-β-ketosäure.

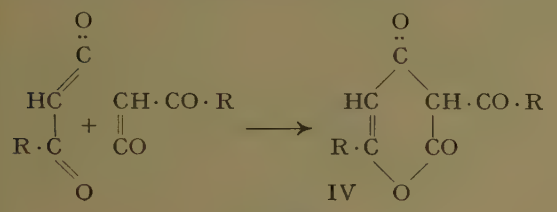
Schon L. Claisen[1] hat angenommen, daß die «Dehydro»-β-ketosäuren bei der klassischen Bildungsweise durch Pyrolyse von β-Ketoestern ihre Entstehung einer Dimerisierung der intermediär auftretenden unbeständigen Acyl-ketene verdanken.

Einen ähnlichen Reaktionsmechanismus zogen H. Staudinger und H. Becker[2] in Erwägung zur Erklärung der Bildung der analog gebauten Verbindung IVd aus Malon-monomethylester-säurechlorid bei der Behandlung mit Chinolin.

I $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot R$

II $R \cdot CO \cdot CH{=}C(OH) \cdot C(OH){=}CH \cdot CO \cdot R$

III $R \cdot CO \cdot CH{=}CO + OC{=}CH \cdot CO \cdot R$



I–IV

a $R = CH_3$ *b* $R = C_2H_5$ *c* $R = C_6H_5$ *d* $R = OCH_3$

Die beobachtete Reaktion bestätigt diese Vermutung und erlaubt darüber hinaus die «Dehydro»-β-ketosäuren IV auf einfache Weise unter milden Reaktionsbedingungen herzustellen.

K. Balenović

Chemisches Institut, Universität Zagreb (Jugoslawien), den 26. August 1946.

Summary

Oxidation of $\alpha, \gamma, \delta, \zeta$-Tetraketones (I) with lead-tetraacetate yields dehydracetic acid and analogous compounds (IV). The reaction can be understood if one assumes that acylketenes (III) are formed as intermediates through the glycol-fission of the dienolic form II of the tetraketones.

[1] In einer Privatmitteilung an H. Staudinger und H. Becker (vgl. Anm. 2).

[2] Ber. dtsch. chem. Ges. *50*, 1016 (1917).

Molke und andere Naturstoffe als Substrate für Penicillien bei der Penicillinherstellung

F. Bär berichtet soeben über Versuche, als Substrat für *Penicillium notatum* bei der Penicillingewinnung Molke zu verwenden[1]. Er kommt zum Schluß, daß Molke bei Zusatz von Hefe der üblichen modifizierten *Czapek-Dox*-Nährlösung[2] mit 4% Zuckerzusatz gleichwertig sei. Dies veranlaßt uns zu einer kurzen Notiz über eigene Ergebnisse, die vor drei Jahren im Rahmen einer in Gemeinschaft mit dem Institut für spezielle Botanik (Dr. L. Ettlinger) und dem Institut für organische Chemie (Prof. Pl. A. Plattner) der ETH. durchgeführten Untersuchung erzielt wurden. Die mit Molke erhaltenen wesentlichen Resultate sind bereits in Patenten niedergelegt[1], aber inzwischen durch Verwendung produktiverer Penicillien weit übertroffen.

Ähnlich wie F. Bär, standen wir bei der damaligen Zuckerknappheit vor dem Problem, für Oberflächenkulturen von Penicillien eine geeignete Kohlehydratbasis zu finden. Besonders aber mußte eine «Wuchsstoff»quelle erschlossen werden, da ohne eine solche auf *Czapek-Dox*-Nährlösung mit 4% Rohrzucker in kürzerer Zeit bekanntlich kaum Penicillin, höchstens Notatin gebildet wird. Wir fanden nun eine Zucker- und zugleich Wuchsstoffquelle in der Molke bzw. in der durch Abscheidung des Molkeneiweißes daraus entstehenden Schotte. Da diese beiden Milchprodukte ca. 4,8% Laktose enthalten, konnten sie noch mit ½ bis maximal 1/1 ihres Volumens an destilliertem Wasser verdünnt werden. Überraschend war dann der Befund, daß ihre Wuchsstoffeigenschaften besonders hervortreten bei Zusatz von anorganischen Salzen nach *Czapek-Dox*. Die folgende Tabelle gibt einen typischen, sehr oft reproduzierten Versuch wieder. Danach wurden bei genügender Schottenkonzentration und Salzzugabe (*a* und *c*) in 9–13 Tagen *Kulturfiltrate gewonnen*, die im Verdünnungstest an *Staphylococcus aureus* eine *etwa 20fach stärkere antibakterielle Wirkung ausübten* als entsprechende Filtrate aus Kulturen auf *Czapek-Dox*-Salzlösung mit Zucker (*f*).

	Nährlösung				Kulturfiltrat	
	% Schotte	% dest. H_2O	% Salzgemisch[2]	% Rohrzucker	p_H	Einheiten[3] pro cm^3
a	99,5	—	0,5	—	7,4	52
b	100	—	—	—	5,8	12
c	75	24,5	0,5	—	7,4	52
d	50	49,5	0,5	—	7,4	40
e	25	74,5	0,5	—	7,2	10
f	—	97,5	0,5	2	5,6	3

Im allgemeinen wurde frische Molke mit Milchsäure auf p_H 4,5 eingestellt, mit dem Salzgemisch versetzt und innert 2 Stunden auf 90° C erhitzt. Nach Abkühlen und Abtrennen des Molkeneiweißes verdünnte man die Schotte gegebenenfalls mit Wasser und sterilisierte je 150 cm^3 oder 800 cm^3 davon in Glas- oder Aluminiumgefäßen. Angeimpft wurde mit einem zur *Chrysogenum*-gruppe der Gattung *Penicillium* gehörenden Schimmelpilz[4]. Zur Erzielung eines gleichmäßig und nicht nur am Rande wachsenden Oberflächenmyzels ist es wesentlich, die größeren Gefäße nach 3–4 Tagen zu schütteln. Ähnliche Resultate wurden mit 6% Trockenschotte oder Magermilchpulver in einer wässerigen Salzgemischlösung erhalten. Gelegentlich mußte in den Molkenprodukten ein starker (saisonmäßiger?) Abfall des Wuchsstoffgehaltes festgestellt werden.

[1] F. Bär, Pharmazie (Berlin), *1*, 52 (1946).

[2] P. W. Clutterbuck, R. Lovell und H. Raistrick, Biochem. J. *26*, 1907 (1932).

[1] Siehe z. B. Schweiz. Pat. Nr. 240315, angemeldet 13. 1. 1944, veröffentlicht 16. 4. 1946; Franz. Pat. Nr. 908774 und viele andere.

[2] Natriumnitrat 0,3%; Monokaliumphosphat 0,1%; Kaliumchlorid 0,05%; Magnesiumsulfat ($7\,H_2O$) 0,05%; Ferrosulfat ($7\,H_2O$) 0,001%. Vgl. im übrigen den inzwischen von R. P. Cook und W. J. Tulloch, Nature *155*, 515 (1945), beobachteten günstigen Einfluß des Zusatzes großer Salzmengen zu Erbsenpreßsaft.

[3] Da uns damals noch kein internat. Penicillin-Standard zur Verfügung stand, ist die absolute Größe dieser Einheit ungewiß. Sie dürfte etwa der internat. Einheit entsprechen.

[4] Dr. L. Ettlinger, Zürich.

Daß es sich bei dem Antibiotikum der alkalischen Kulturfiltrate um Penicillin handelt, wurde durch Extraktion mit Essigester bei p_H 2 und Aufarbeitung der Extrakte bewiesen.

In diesem Zusammenhang seien schließlich noch einige Naturstoffe aufgeführt, die in unseren dazumaligen Parallelversuchen besonders ausgesprochene «Wuchsstoffeigenschaften» besaßen, im Sinne einer rascheren und wesentlich vermehrten Penicillinbildung bei der Oberflächenkultur. Sie wurden einer 2%igen Rohrzuckerlösung mit *Czapek-Dox*-Salzen und gegebenenfalls Schwermetall- und weiteren anorganischen Salzen zugesetzt. Ihre Wirkung reicht im allgemeinen nicht ganz an diejenige des heute im großen verwendeten «Corn steep liquor» heran. Einige dieser Zusätze sind bereits früher oder inzwischen auch von anderer Seite benutzt worden.

1–2% zitronensaures K oder Na[1]
0,5–1% Obstkonzentrat (Trauben, Äpfel oder Birnen[1])
3–4% rohe Watte (Extrakt aus –)[2,3]
0,3–1% Rübenmelasse
6% Rübenmelasse (ohne Zuckerzusatz)
1% Rübenschlempe (Eindampfrückstand der alkoholisch vergorenen Rübenmelasse)
2% Rohzucker aus Zuckerrohr (ohne Zuckerzusatz)
1–2% Weizenkleie oder Weizenkeimlinge (Extrakt aus –)
2% Weizenschlempe (von der Stärkefabrikation).

A. Wettstein

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 3. September 1946.

Summary

Solutions containing 50 and more percent of whey and additional anorganic salts represent suitable substrates for the surface culture of *Penicillia* in the production of penicillin. Some other natural substances are enumerated, which, in our experiments, also enhanced the penicillin yield.

[1] Wieweit hier die Pufferwirkung mitspielt, soll offengelassen werden.

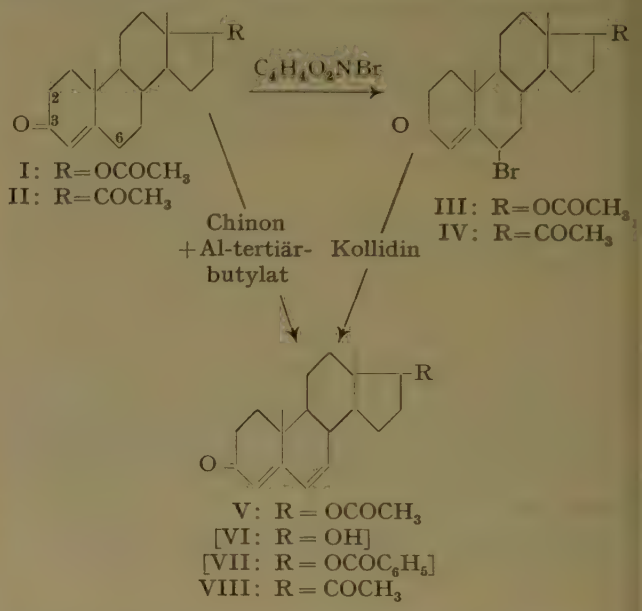
[2] Dr. L. Ettlinger, Zürich.

[3] Vgl. W. H. Schopfer und W. Rytz, Arch. Mikrobiol. *8*, 244 (1937).

Einwirkung von N-Brom-succinimid auf Δ^4-3-Keto-steroide[1]

In dieser Zeitschrift beschrieb Ng. Ph. Buu-Hoï[2] kürzlich die Umsetzung zweier aliphatischer Ketone, die eine Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe aufweisen, mit N-Brom-succinimid[3]. Er schloß aus seinen Versuchen, daß in beiden Fällen die Methylgruppe in α-Stellung zur Ketogruppe mit Brom substituiert wird, letzteres also nicht wie bei einfachen Äthylenverbindungen[4] an der α-Stellung zur Doppelbindung (in der sogenannten Allylstellung) angreift. Eine Anzahl wichtigster Hormone der Steroidreihe stellen ebenfalls α,β-ungesättigte Ketone dar, und wir untersuchten deshalb, wie in solchen Fällen die Einwirkung von N-Brom-succinimid verläuft. Würde hier das Brom in α-Stellung zur 3-Ketogruppe eintreten, so ergäbe sich die Möglichkeit, durch anschließende Bromwasserstoffabspaltung in glatter Reaktion zu $\Delta^{1;4}$-3-Keto-dienen zu gelangen, die wichtige Zwischenprodukte bei der Aromatisierung des Ringes A darstellen[1].

In den ersten Vorversuchen reagierte Testosteronazetat (I) mit N-Brom-succinimid in Tetrachlorkohlenstoff unter der von uns früher als besonders vorteilhaft befundenen Belichtung[2] zwar sehr rasch, aber etwas uneinheitlich. Wurde es hingegen auf ähnliche Weise im Dunkeln mit 3 Mol Brom-succinimid erhitzt, so war nach 5 Stunden gerade ungefähr 1 Mol des letzteren verbraucht, und das Reaktionsprodukt ergab durch Kochen mit Kollidin (45 Minuten) und Umkristallisieren in 80%iger Ausbeute ein einheitliches reines Ke-



todien $C_{21}H_{28}O_3$. Dieses erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und optischer Drehung[3] als identisch mit dem früher (durch Dehydrierung mittels Chinon und Aluminium-tertiär-butylat) direkt aus dem Δ^4-3-Keton erhaltenen 6-Dehydro-testosteron-azetat (V)[4]. Die neue, stufenweise Umwandlung über das Bromid verläuft insgesamt mit wesentlich besserer Ausbeute als die direkte Überführung. Die Konstitution der Verbindung V wurde weiter durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge zum *6-Dehydro-testosteron* $C_{19}H_{26}O_2$ (VI)[4] und durch Benzoylierung des letzteren zum 6-Dehydro-testosteron-benzoat (VII)[4,5] sichergestellt. Auch diese beiden Verbindungen zeigten mit authentischen Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung.

Aus der Natur der erhaltenen Verbindungen V–VII ergibt sich die Tatsache, daß bei der Umsetzung von Δ^4-3-Keto-steroiden mit N-Brom-succinimid von den zwei Methylengruppen in 2- bzw. 6-Stellung die letztere stark bevorzugt reagiert. Es tritt hier also die übliche

[1] 53. Mitteilung der Reihe «Über Steroide» (52. Mitt. s. Helv. chim. acta *29*, 1231 (1946).

[2] Ng. Ph. Buu-Hoï, Exper. *2*, 310 (1946).

[3] Zur analogen Bromierung gesättigter Ketone vgl. H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. acta *29*, 573 (1946).

[4] K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. *551*, 80 (1942). — Vgl. Ch. Meystre, H. Frey, A. Wettstein und K. Miescher, Helv. chim. acta *27*, 1815 (1944).

[1] H. H. Inhoffen und Mitarb., Ber. *73*, 451 (1940); *74*, 1911 (1941); Angew. Chem. *53*, 471 (1940).

[2] Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher und K. Miescher, Helv. chim. acta *28*, 1252 (1945); Ch. Meystre und K. Miescher, *ibid.* *28*, 1497 (1945); *29*, 33 (1946); Ch. Meystre, H. Frey, R. Neher, A. Wettstein und K. Miescher, *ibid.* *29*, 627 (1946).

[3] $[\alpha]_D^{22} = +35{,}5^0 \pm 4^0$ (in Äthanol).

[4] A. Wettstein, Helv. chim. acta *23*, 388 (1940).

[5] L. Ruzicka und W. Bosshard, Helv. chim. acta *20*, 328 (1937).

Bromierung[1] in α-Stellung zur Doppelbindung (Verbindung III), nicht die von Buu-Hoï[2] für ähnliche Fälle postulierte Bromierung in α-Stellung zur Ketogruppe ein. Δ^4-6-Brom-3-keto-steroide waren früher in dreistufiger Reaktion durch Anlagerung von elementarem Brom an Δ^5-3-Oxy-Verbindungen, Oxydation der 3-Hydroxyl- zur -Ketogruppe und Abspaltung von 1 Mol Bromwasserstoff erhalten und dann ebenfalls in $\Delta^{4;6}$-3-Ketone umgewandelt worden[3,4,5].

In analoger Weise behandelten wir schließlich Progesteron (II) 1½ Stunden im Dunkeln mit N-Bromsuccinimid. Beim Einengen des Reaktionsfiltrates und Versetzen des Rückstandes mit Äther kristallisierte das schwerlösliche Bromid (IV) aus. Letzteres wurde ohne weitere Reinigung mit Kollidin gekocht und so *6-Dehydro-progesteron* (VIII)[6,5] erhalten, das in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und optischer Drehung mit authentischer Substanz übereinstimmte. Diese Verbindung besitzt bekanntlich besonderes Interesse, da sie zu den neben Progesteron wirksamsten Verbindungen im Corpus-luteum-Hormon-Test gehört[6].

Ch. Meystre und A. Wettstein

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 13. September 1946.

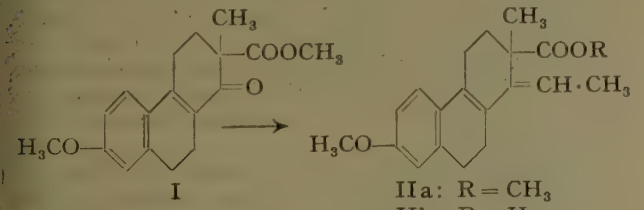
Summary

The bromination of Δ^4-3-keto-steroids with the aid of N-bromo-succinimide takes place in 6-position, that is in allyl-position and not in α-position to the keto group. By splitting off hydrogen bromide from these 6-bromo-compounds, $\Delta^{4;6}$-3-keto-steroids are obtained in known manner.

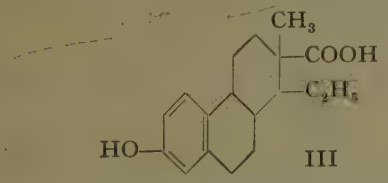
[1] K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann und E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. *551*, 80 (1942).
[2] Ng. Ph. Buu-Hoï, Exper. *2*, 310 (1946).
[3] L. Ruzicka und W. Bosshard, Helv. chim. acta *20*, 328 (1937).
[4] E. Dane, Y. Wang und W. Schulte, Z. physiol. Chem. *245*, 80 (1936).
[5] Franz. Pat. 833102 (S. 2), Ges. f. Chemische Industrie in Basel; Franz. Pat. 835524 (S. 13), Schering AG.
[6] A. Wettstein, Helv. chim. acta *23*, 388 (1940).

Synthetische Versuche in der Doisynolsäurereihe[1]

Wir möchten im folgenden kurz Stellung nehmen zu einer soeben erschienenen vorläufigen Mitteilung von J. H. Hunter und J. A. Hogg[2], da sie sich mit eigenen Arbeitsergebnissen überschneidet.



I IIa: R = CH_3 IIb: R = H

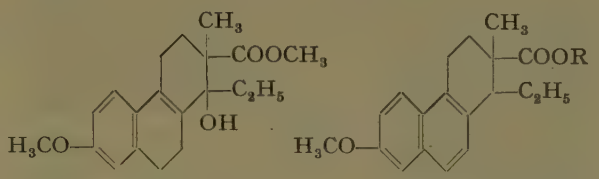


III

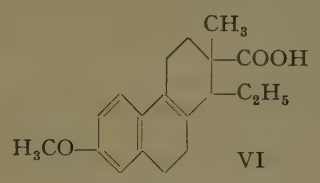
[1] 54. Mitt. «Über Steroide» sowie XI. Arbeit «Über östrogene Karbonsäuren». Vgl. Exper. *2*, 408 (1946) und Helv. chim. acta *29*, 1231 (1946).
[2] J. H. Hunter und J. A. Hogg, J. amer. chem. Soc. *68*, 1676 (1946).

Nach einem von uns eröffneten Weg führten die amerikanischen Autoren das Keton I in Verbindung IIa über und suchten diese durch Hydrierung und totale Verseifung in eine razemische Doisynolsäure III, einen Vertreter der Octahydro-phenanthrenkarbonsäure-Reihe, überzuführen. Sie erhielten dabei bloß ein amorphes, wenn auch östrogen wirksames «Diastereomerengemisch».

An Hand eigener Erfahrungen[1] können wir darauf hinweisen, daß sich die Hexahydro-phenanthren-Derivate IIa und IV (hier nach primärer Wasserabspaltung) schon beim Erwärmen in Chloroformlösung mit einer Spur Jod zu den hochwirksamen entsprechenden Tetrahydro-phenanthrenverbindungen Va, den von uns früher gewonnenen Esteräthern der razemischen Bisdehydro-doisynolsäuren[2], isomerisieren lassen.



IV Va: R = CH_3 Vb: R = H



VI

Ferner sei erwähnt, daß die von uns durch partielle Hydrierung von IIb erhaltene Säure VI vom Smp. 168 bis 170° C bei der weiteren katalytischen Hydrierung teilweise zu Vb dehydriert wird. Die nach Abtrennung von Vb erhaltene nicht kristallisierte rohe Säure erwies sich im Allen-Doisy-Test als sehr wirksam. Ob die hohe östrogene Aktivität einer Beimischung von Vb oder einer Octahydro-phenanthrenkarbonsäure III zukommt, ist noch nicht abgeklärt.

Es scheint demnach nicht ausgeschlossen, daß das amorphe Produkt, dem J. H. Hunter und J. A. Hogg[3] die Formel III zuschreiben, ein Gemisch verschiedener Hydrierungsstufen von Phenanthrenkarbonsäuren darstellt.

Über unsere Ergebnisse werden wir an anderem Ort noch ausführlicher berichten.

G. Anner und K. Miescher

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 26. September 1946.

Summary

The amorphous carboxylic acid of the doisynolic acid type, prepared by Hunter and Hogg according to a new method developed by us, consists presumably of a mixture of products representing different hydrogenation stages.

[1] Schweiz. Patentanmeldung vom 7. 3. 1946.
[2] K. Miescher u. Mitarb., Helv. chim. acta *28*, 1342 (1945); *29*, 586 (1946).
[3] J. H. Hunter und J. A. Hogg, J. amer. chem. Soc. *68*, 1676 (1946).

Über den Temperatureinfluß bei der Strahlenoxydation von Ferrosulfat

Bestrahlungsversuche an Modellsubstanzen unter genau definierten Bedingungen bieten die Möglichkeit, über die Primärvorgänge bei der biologischen Strahlenwirkung verbindliche Aufschlüsse zu erhalten. Die wichtigste Frage[1] ist heute wohl die, ob der Strahleneinfluß direkt auf das reaktionsfähige System erfolgt, oder ob eine indirekte Strahlenwirkung, etwa über das Dispersionsmittel, angenommen werden muß. Zahlreiche experimentelle Beobachtungen sprechen für die zweite Möglichkeit. So ist besonders die Konzentrationsunabhängigkeit des radiochemischen Umsatzes und dessen linearer Verlauf mit der Strahlendosis, wie er z. B. von H. Fricke und St. Morse[2] mit Röntgenstrahlen und von uns[3] mit Radiumstrahlen an Ferrosulfatlösungen gefunden wurde, oder auch der Verlauf der Strahlenhydrolyse einfacher Halogenbenzolverbindungen[4] nur durch einen indirekten Strahleneffekt über das Lösungsmittel, in den vorliegenden Fällen über das Wasser, zu verstehen.

Ein solcher indirekter Strahleneinfluß setzt aber eine Energiewanderung im bestrahlten System von den durch die Strahlung primär veränderten H_2O-Molekülen zu den reaktionsfähigen Substanzen (Fe^{++}-Ion, C_6H_5Cl-Molekül) voraus. Dieser Energietransport erfolgt verlustlos über relativ sehr große Abstände (etwa 100 H_2O-Moleküle linear).

Wir haben versucht, die Energieübertragung in bestrahlten Systemen experimentell zu prüfen. Erfolgt diese elektronisch (nach Art der Leuchtphosphore), so ist sie von äußern Faktoren weitgehend unabhängig, erfolgt sie aber durch Diffusion, so muß sie von der Temperatur beherrscht werden. Mit H_2SO_4 angesäuerte Ferrosulfatlösungen von etwa m/500-Konzentration (genau 0,00182 Mol/l) wurden in verschlossenen Gefäßen durch eine koaxial angeordnete zylindrische Radiummoulage von außen durch die Glaswand hindurch bestrahlt und die Strahlenoxydation durch Titration mit m/500 $KMnO_4$ gemessen. Die Bestrahlungen geschahen einerseits in einem Kühlschrank bei 4° C, andererseits zum Teil simultan in einem Brutschrank bei 40° C resp. 54° C. Gleichzeitig wurden je drei unbestrahlte Proben bei den entsprechenden Temperaturen resp. bei Zimmertemperatur während der Bestrahlungsdauer stehengelassen und mittitriert. Bei der ganzen Versuchsreihe wurde Wert auf möglichst hohe Genauigkeit gelegt. So beträgt der mittlere Fehler der Ferrobestimmung von 33 unbestrahlten Proben (je 5 cm³ $FeSO_4$-Lösung) nur 0,12%, die maximale Abweichung des Einzelwertes 1,3% vom Mittelwert. Schließlich wurden einige Bestrahlungsversuche mit gefrorenen $FeSO_4$-Lösungen (in festem CO_2) durchgeführt.

Die Versuchsresultate sind in Fig. 1 dargestellt. Es ergeben sich die folgenden Befunde: Bis zur vollständigen Oxydation verläuft der Umsatz der aufgewendeten Strahlenmenge vollständig proportional. Mit einem Versuchsfehler von im Mittel unter 1% liegen alle Meßpunkte bei den verschiedenen Temperaturen von 4° C, 40° C und 54° C bis zur vollständigen Oxydation der Lösung auf derselben Geraden. Es besteht demnach bei der verwendeten Konzentration von etwa m/500 $FeSO_4$ keine Temperaturabhängigkeit der Strahlenoxydation. In fester Phase findet keine sicher meßbare Strahlenoxydation statt. Für die Strahlenmenge von 1 mgh (Milligrammstunde) entsprechend etwa 10 r (int. Röntgen) bei der verwendeten Anordnung, werden im Mittel $48{,}5 \cdot 10^{12}$ Fe^{++}-Ionen pro cm³ oxydiert.

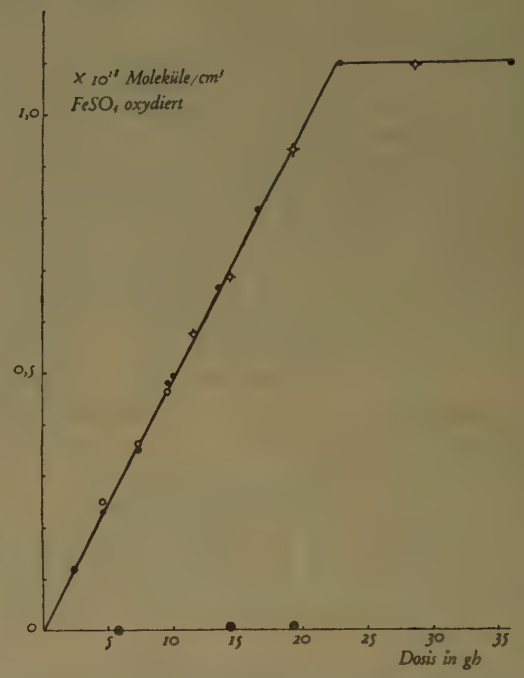


Fig. 1. Verlauf der Strahlenoxydation von Ferrosulfat in 0,00182-molarer Lösung bei verschiedenen Bestrahlungstemperaturen. Volle Kreise: 4° C, leere Kreise: 40° C, Kreise mit Kreuzen: 54° C, Doppelkreise: Bestrahlung in fester Phase (festes CO_2).

Aus den Versuchsergebnissen folgt, daß die Strahlenreaktion an die freie Beweglichkeit der Moleküle gebunden ist. Der Strahleneinfluß ist indirekt und findet über eine Veränderung des Lösungsmittels H_2O statt. Alle im gesamten System gebildeten Ionen tragen in gleicher Weise und mit der im Mittel gleichen Wahrscheinlichkeit zur Strahlenwirkung bei. Es werden für jedes durch die Strahlung in der Lösung gebildete Ion etwa 3 Ferroionen oxydiert. Die Reaktion ist unabhängig von der Konzentration der reaktionsfähigen Substanz. Bis zu Restkonzentrationen von weniger als m/5000 bleibt der Umsatz sicher linear und in flüssiger Phase vollständig unabhängig von der Reaktionstemperatur. Der Energietransport verläuft also in einem Temperaturintervall von 50° C bis zu Distanzen von etwa 65 H_2O-Molekülen, linear gemessen, mit derselben Wahrscheinlichkeit.

In der kürzlich von J. Weiss[1] angegebenen Theorie der indirekten Strahlenwirkung bei wässerigen Lösungen wird als primäre Strahlenreaktion die Bildung von freien Radikalen angenommen:

$$1)\quad H_2O + \text{Strahlung} \rightarrow H + OH.$$

Dieser Bildung wirkt entgegen die Rekombination:

$$2)\quad H + OH \rightarrow H_2O.$$

Die Oxydation von Fe^{++}-Ion müßte nach der Gleichung

$$3)\quad Fe^{++} + OH \rightarrow Fe^{+++} + OH^-$$

vonstatten gehen. Es erscheint nun nicht ganz einfach,

[1] W. Minder und A. Liechti, Exper. *1*, 298 (1945).

[2] H. Fricke und St. Morse, Amer. J. Röntg. *18*, 426, 430 (1927).

[3] A. Liechti, W. Minder und F. Wegmüller, Radiol. Clin. *14*, 167 (1945).

[4] W. Minder, Radiol. Clin. *15*, 30 (1946).

[1] J. Weiss, Nature *153*, 748 (1944); *157*, 584 (1946).

unsere Befunde mit den drei angegebenen Gleichungen in Übereinstimmung zu bringen. Dazu müßten alle drei Vorgänge entweder temperaturunabhängig sein, oder aber einen praktisch gleichen Temperaturkoeffizienten aufweisen, oder der Vorgang 3) müßte gegenüber dem Vorgang 2) so stark bevorzugt sein, daß letzterer überhaupt vernachlässigt werden dürfte. Schließlich müßten auf jeden in der Lösung durch die Strahlung bewirkten physikalischen Primärprozeß (Primärionisation) im Mittel etwa 3 H_2O-Moleküle in freie Radikale gespalten werden, da die Ionenausbeute der Reaktion ziemlich genau 3 ist.

Es steht nach unseren Befunden außer Zweifel, daß die freie Beweglichkeit der Moleküle (Diffusion) die weitaus wichtigste Voraussetzung für den Energietransport und damit für das Eintreten der Strahlenreaktion an unserem Objekt darstellt. Durch Untersuchungen an bedeutend verdünnteren Lösungen könnte festgestellt werden, ob die Wahrscheinlichkeit der Energieleitung durch eine Veränderung der Temperatur beeinflußt werden kann. Bei den von uns bisher verwendeten Konzentrationen ist das nicht der Fall. Diese Wahrscheinlichkeit ist hier offenbar immer noch sehr angenähert = 1. Elektronischer Energietransport erscheint deshalb sehr unwahrscheinlich, weil dieser ein geordnetes Molekülsystem (Kristall) voraussetzt, und die Reaktion gerade in fester Phase vollständig ausbleibt. Die Versuche werden fortgesetzt.

W. Minder und A. Liechti †

Institut der Bernischen Radiumstiftung und Röntgeninstitut der Universität Bern, den 26. August 1946.

Summary

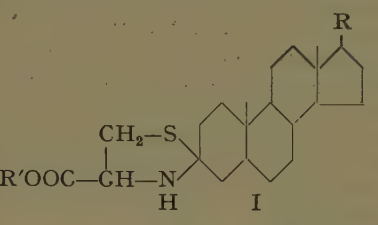
Oxidation of ferric sulphate in a concentration of about 0,002 mols per litre by means of γ- and β-radiations shows no dependence from temperature between 4 and 54 degrees Celsius. Frozen solutions are not oxidized by radiations. Therefore reaction is only possible, when water molecules have free movement. The probability of energy-conduction for the used concentration is not changed by rising temperature for 50 degrees.

Steroid Thiazolidines, their possible Biochemical Significance[1]

The observation made in this laboratory that certain steroids react with cysteine to produce thiazolidines is noteworthy because of the possible role structures of this type may have in the biochemical action of the steroid hormones. The formation of steroid thiazolidines suggests a mechanism by which steroids may react with enzymes and other proteins.

Schubert[2] has already described the formation of thiazolidines from the reaction of cysteine with various aldehydes such as formaldehyde, butyraldehyde, chloral, benzaldehyde, furfural and phenyl glyoxal. Ratner and Clarke[3] studied extensively the kinetics of the formation and the properties of thiazolidine-4-carboxylic acid, the product resulting from the condensation of formaldehyde and cysteine. More recently, it has been announced[1] that the four penicillins are substituted thiazolidines.

In this laboratory we have observed that steroids possessing a carbonyl group at the 3-position react under a variety of conditions with cysteine or ethyl cysteinate to yield spiro (steroid) thiazolidines (I).



I

The steroid thiazolidines, like their simpler analogues, are stable in ammonia and saturated sodium bicarbonate solution. They are slowly decomposed by a saturated solution of sodium carbonate or sodium hydroxide. They are oxidized by mild oxidants such as iodine and potassium ferricyanide to form cystine and to regenerate the original ketone. They are high-melting solids, insoluble in water, and soluble with difficulty in organic solvents. Hence, they probably exist as dipolar ions. The ethyl esters are easily soluble in non-polar solvents and have lower melting points.

The following saturated 3-ketosteroids were condensed with cysteine or with ethyl cysteinate to form thiazolidines: cholestanone-3 (R=C_8H_{17}); androstanedione-3,17 (R=O); pregnanedione-3,20 (R=CO—CH_3); androstanol-17α-one-3 (R=···OH); and its 17 isomer, androstanol-17β-one-3 (R=⁻OH). No steroid examined with ketone groups on carbon atoms other than 3 has as yet been condensed with cysteine. The 17-ketosteroids tested are dehydroisoandrosterone, androsterone acetate and estrone. The 20-ketones: Δ^5-pregnenol-3β-one-20, and the ketols, Δ^5-pregnenediol-3β,21-one-20 and its 21-acetoxy derivative likewise did not react, nor did methyl 3-acetoxy-12-ketocholanate.

The 3-ketosteroids which are unsaturated in the 4—5 position did not react with cysteine or ethyl cysteinate. Although a variety of conditions has been employed, condensation with the following unsaturated steroid ketones has not yet been accomplished; cholestenone, testosterone, its propionate and its benzoate, vinyltestosterone, ethynyl-testosterone, Δ^4-androstendione-3,17, progesterone, and desoxycorticosterone. This failure was unexpected and led to the study of several simple model compounds. The results reveal that the α,β-unsaturated carbonyl compounds are irregular in their behavior. Mesityl oxide, phorone, benzalacetone, furfuralacetophenone, as well as acetophenone[2], ω-hydroxyacetophenone, benzophenone, and benzoin did not react under the conditions employed. On the other hand, crystalline products were obtained from the α,β-unsaturated compounds cinnamaldehyde, benzalacetophenone and acrylophenone. The structure of the products has not yet been determined. Despite the fact that cyclohexanone reacts readily with cysteine or ethyl cysteinate, the α,β-unsaturated cyclohexenone derivative, isophorone (Δ^2-3,5,5,-trimethyl cyclohexenone) did not yield a product with these substances, nor could any condensation be demonstrated spectroscopically.

[1] The author gratefully acknowledges the assistance of the Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research, the Commonwealth Fund, the Whiting Foundation, Alfred P. Sloan, Jr., Research Fund, the Baird Foundation, and the Pardee Foundation.

[2] M. P. Schubert, J. biol. Chem. *111*, 671 (1935); *114*, 341 (1936); *121*, 539 (1937); *130*, 601 (1939).

[3] S. Ratner and H. T. Clarke, J. amer. chem. Soc. *59*, 200 (1937).

[1] Science *102*, 627 (1945).

[2] M. P. Schubert, J. biol. Chem. *111*, 671 (1935); *114*, 341 (1936); *121*, 539 (1937); *130*, 601 (1939).

The explanation of the erratic behavior of the unsaturated steroid ketones is obscure. There are no steric nor electronic considerations which preclude the condensation. However, one possible cause may be the ready dissociation of the unsaturated thiazolidines into their components. This possibility is supported by the fact that the condensation of benzalacetophenone with cysteine could not be demonstrated spectroscopically when the concentration of the reactants was .001 M. At .02 M concentration, however, the crystalline product precipitated from solution and was readily isolated.

The ready formation of thiazolidines from carbonyl compounds and cysteine leads to speculation about their biochemical significance. Do such structures represent a form in which carbonyl compounds, such as the steroid hormones, combine with essential cellular enzymes or proteins?

The results obtained from the study of enzyme inhibition by carbonyl compounds[1–5] indicate that carbonyl compounds are capable of reacting with enzymes and in some cases do so by a reaction between them and the free sulfhydryl groups in the protein molecule[5]. The demonstration that various aldehydes and ketones, including steroid ketones, condense with cysteine to form thiazolidines makes it reasonable to suggest that such heterocyclic structures represent a possible product of condensation of a carbonyl compound with a sulfhydryl moiety of a protein. For example, it is conceivable that steroid hormones conjugate with sulfhydryl-containing enzymes by forming thiazolidines, and by doing so behave as coenzymes or prosthetic groups. Furthermore, the steroids may be transported through the blood in the form of analogous protein conjugates.

Speculation such as this may serve to stimulate or suggest experiments which may be used to study the difficult problem of the mechanism of action of the steroid hormones. For example, to test the validity of this hypothesis, attempts are now being made to determine the influence of steroid ketones on the activity of enzymes whose specific action depends on the existence of free sulfhydryl groups.

Seymour Lieberman

Memorial Hospital, New York, Septembre 6, 1946.

Résumé

Les stérones donnent par condensation avec des cystéines des spiro-stéroïdes-thiazolidines. On a mentionné l'importance possible de telles structures dans des processus biochimiques.

[1] D. R. P. Murray, Biochem. J. *23*, 292 (1929).
[2] S. S. Weinstein and A. M. Wynne, J. biol. Chem. *112*, 649 (1936).
[3] T. P. Singer and E. S. G. Barron, J. biol. Chem. *157*, 221, 241 (1945).
[4] F. G. Hopkins, E. J. Morgan, and C. Lutwak-Mann, Biochem. J. *32*, 1829 (1938).
[5] P. J. G. Mann and J. H. Quastel, Biochem. J. *34*, 414 (1940).

On the Inactivation of Thrombin

It has been known about heparin ever since its discovery that it inhibits the coagulating action of thrombin, when plasma is used to test the activity of this enzyme. We found that a thrombin solution, inactivated by heparin, can be brought back to its original activity by a suitable amount of tissue-kinase. This reactivation of thrombin is due to the same effect as observed by E. Chargaff, Morris Ziff, S. S. Cohen, where heparin, combined with kinase, loses its anticoagulant activity.

In such a mixture, where thrombin, heparin and kinase are together, thrombin begins to disappear when serum is added to the mixture, although the added quantity of serum alone inactivates thrombin to a very small extent. It was found that the quantity of thrombin which disappears under this condition corresponds to the amount of heparin used to inactivate thrombin prior to the addition of kinase. The time curve of this inactivation has a typical shape resembling the dissociation curve of a polybasic acid. These observations suggest that the serum contains a factor which liberates — under these conditions — heparin from its bound state, step by step. This factor which we call "heparin-liberase," is thermolabile, seems to be an albumin, can be purified from serum by means of adsorption on $C\gamma$ $Al(OH)_3$ gel and by a subsequent fractionation with ammonium sulfate.

Thrombin disappears from serum whether it was formed during the blood coagulation or added to it later. We found that a certain amount of serum is able to inactivate only a certain amount of thrombin, showing that the substance which is responsible for the inactivation can be exhausted. This inactivation follows the type of a monomolecular reaction only in the case when serum is in a great excess compared to that of the thrombin, but when the quantity of the inactivating substance is about to be exhausted, the time curve of the reaction resembles the dissociation curve of a polybasic acid, suggesting that the inactivation proceeds step by step.

There is a certain similarity between the inactivation of thrombin by serum and the inactivation of thrombin by the bound heparin. Although it is not yet known whether bound heparin occurs in serum or not, it is possible, that the inactivation of thrombin in serum is due to a bound heparin[1,2].

K. Laki and L. Loránd

Institute of Biochemistry, University of Budapest, August 8, 1946.

Zusammenfassung

Es wird eine Analogie zwischen der bekannten Thrombininaktivierung in Serum und dem Inaktivierungsprozeß von Thrombin durch gebundenes Heparin gezeigt. Es ist möglich, daß die Thrombininaktivierungsfähigkeit des Serums dem gebundenen Heparin zu verdanken ist.

[1] The detailed account of this work will appear shortly in Acta physiologica Hungarica.
[2] J. biol. Chem. *136*, 257 (1940).

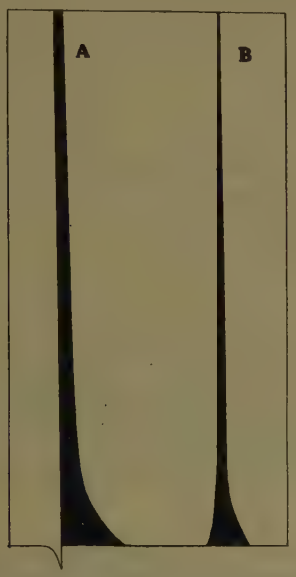
Séparation, par voie chimique, des myosines α et β

Dans une précédente communication[1], nous avons montré que la myosine est constituée de trois composantes électrophorétiquement dissociables, que nous avons appelées myosines α, β et γ, et que l'on peut obtenir une myosine presque exclusivement composée de β en faradisant préalablement le muscle de lapin. Nous avons précisé en outre[1] que la forte opalescente des solutions de myosine d'Edsall ou de myosine *B* (voir Dubuisson[2]) est due à la présence de la composante α.

Ayant remarqué que dans certaines conditions de

[1] M. Dubuisson, Exper. *2*, 258 (1946).
[2] M. Dubuisson, Bull. Soc. Sci. Roy. Liége, 1945, p. 113.

précipitation, par des solutions salines concentrées, on pouvait, à partir d'une solution de myosine opalescente, obtenir des précipités différant entre eux en ceci que leur dissolution donnait lieu à des solutions plus ou moins exemptes de cette opalescence, nous avons cherché à préciser mieux les conditions de séparation des composantes α et β, dans l'espoir de réussir à les préparer à l'état pur.



A. Tracé électrophorétique de *myosine* α purifiée, après 24 heures d'électrophorèse à 1,59 volts/cm, p_H: 7,10, μ: 0,40 (0,1 μ phosphates mono- et disodiques + 0,3 μ NaCl).
La dissymétrie de la figure est due à la grande viscosité de la solution, à la coexistence d'un phénomène de réflexion partielle et d'un gradient d'indice très élevé (voir communication précédente).
B. Tracé électrophorétique de *myosine* β purifiée, après 29 heures d'électrophorèse à 1,62 volts/cm, p_H: 7,14, μ: 0,40 (même composition).

Le mode opératoire est le suivant: la concentration de la solution de myosine d'Edsall de muscles au repos de lapin est amenée aux environs de 0,25% de protéines par addition de KCl 0,5 m et le p_H ajusté à 6,2-6,4. On ajoute, à 0° C, très lentement et en agitant constamment, une solution saturée de sulfate d'ammonium. Lorsque la saturation atteint 23 à 24%, un précipité commence à se former. On poursuit l'addition jusqu'à 27% de saturation. Le précipité est séparé par centrifugation, lavé au moyen de sulfate d'ammonium à 27% de saturation, puis dissous dans KCl 0,5 m. On obtient une solution épaisse, très visqueuse, très opalescente (fraction I).

Ce qui reste de protéines dans la solution mère est précipité complètement par addition de sulfate d'ammonium à 45% de saturation. Ce précipité, lavé puis dissous dans KCl 0,5 m, fournit une solution faiblement visqueuse, très limpide, même aux fortes concentrations (fraction II).

A l'électrophorèse (μ: 0,40; p_H: 7,10), la fraction I se montre constituée de myosines α et β, avec une asymétrie cathode-anode très marquée. La fraction II est dépourvue de α, mais contient des traces de γ.

La fraction I, précipitée et lavée deux fois par de l'eau distillée, dissoute dans KCl 0,5 m, reprécipitée par le sulfate d'ammonium à 27% de saturation, puis redissoute dans KCl 0,5 m, soumise à l'électrophorèse (p_H 7,10; 0,3 μ NaCl + 0,1 μ phosphates mono- et disodiques) *montre de la myosine* α *électrophorétiquement pure et exceptionnellement homogène*[1]. *Ses solutions sont très turbides, très visqueuses, thixotropes et fortement biréfringentes par agitation.*

La fraction II, traitée comme la fraction I, mais précipitée finalement par du sulfate d'ammonium à 37,5% de saturation et redissoute dans KCl 0,5 m se révèle être *de la myosine* β *électrophorétiquement pure et exceptionnellement homogène.* Même après des électrophorèses très prolongées (30 heures, 1,6 volts/cm), le gradient d'indice reste extrêmement élevé, aussi bien à la cathode qu'à l'anode. Ainsi préparée, cette protéine montre plus d'homogénéité que la myosine β obtenue directement à partir de muscles préalablement faradisés et qui, même lorsqu'elle paraît dépourvue complètement des composantes α et γ, manifeste, au cours d'électrophorèses comparables, un étalement plus prononcé, surtout à la cathode.

Les solutions de myosine β sont très limpides, faiblement visqueuses et faiblement biréfringentes par agitation.

En résumé, par fractionnements au sulfate d'ammonium, nous avons pu isoler dans un état électrophorétiquement pur et exceptionnellement homogène les deux composantes principales de la myosine du muscle strié du lapin: la myosine α précipite entre 23 et 27% de saturation et la myosine β entre 35 et 39% de saturation. La myosine β ainsi préparée est beaucoup plus homogène que la myosine d'Edsall de muscles fatigués, même lorsque celle-ci est entièrement dépourvue des composantes α et γ.

Les solutions de ces myosines α et β diffèrent considérablement par leurs propriétés physiques.

M. Dubuisson

Laboratoire de Biologie générale, Université de Liége, et Chaire d'Actualités scientifiques, Université d'Alger.

Summary

It is possible to separate in a state of high electrophoretic purity and homogeneity the α and β components of myosin solutions by fractionation with ammonium sulfate.

The solutions of α and β myosins differ considerably by their physical properties.

[1] On obtient un meilleur rendement en myosine α si, au lieu de partir d'une solution de myosine d'Edsall, on utilise une solution de myosine *B*, beaucoup plus riche en myosine α (Dubuisson[2]).
[2] M. Dubuisson, Exper. *2*, 258 (1946).

Enzyme Preparations from Cellulose-Decomposing Bacteria

The enzymic decomposition of cellulose is as yet very little studied. So far, only the enzymes of the invertebrates[1,2,3,4] and fungi[5,6,7] have been more closely investigated. Concerning bacteria, only two attempts

[1] P. Karrer and collaborators, Helv. chim. acta *6*, 1923 *et sqq.*
[2] B. Helferich and J. Goerdeler, Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, math.-phys. Kl. *92*, 75 (1940).
[3] E. A. Parkin, J. exper. Biol. *17*, 364 (1940).
[4] W. Trager, Biochem. J. *26*, 1762 (1932).
[5] W. Grassmann and collaborators, Liebigs Ann. Chemie *502*, 20; *503*, 167 (1933).
[6] K. Freudenberg and Th. Ploetz, Z. physiol. Chem. *259*, 19 (1939); Th. Ploetz, *ib.* *261*, 183 (1939).
[7] S. R. Bose and S. N. Sarkar, Proc. roy. Soc., Ser. B., Biol. Sci. *123*, 193 (1937). — S. R. Bose, Erg. Enzymforschung *8*, 267 (1939).

have been made to get information of the enzyme system. Pringsheim[1] studied the enzymes in cultures of various types of anaerobic cellulose-decomposers, and Simola[2] investigated two aerobic spore-forming strains (Cellulobacillus). The important non-spore-forming bacteria of the genera *Cytophaga*, *Cellvibrio*, and *Cellulomonas*, which are widely distributed in the soil, are, however, completely unknown in this respect.

A report of the author's preliminary investigations into *Cytophaga* enzymes was published earlier[3]. In the present paper some further results with bacteria and enzyme preparations of *Cytophaga* are given.

Since the method of culturing the bacteria on agar plates, as outlined in the previous paper, gave too small amounts of cells, the bacteria were now cultured in aerated Erlenmeyer flasks, or in Kluyver flasks. Cotton-wool or cellulose-wadding in a nutrient solution was used as a substrate. After two weeks of incubation at 30° C the cultures were filtered in a Büchner funnel through a thin layer of cotton. From the solution bacteria preparations were obtained by concentrating *in vacuo*, a brief centrifugation for eliminating unsolved salts and dialysis. Finally dry bacteria were obtained after the evaporation of excess water *in vacuo*. Preparations with a good activity have also been obtained by precipitation methods. These methods will be described in a later report.

Preliminary experiments have been carried out in order to get cellfree solutions of the cellulose-decomposing enzymes. An extraction of the dried bacteria was tried, the best result finally being obtained by extracting at p_H 9 with a borate buffer or ammonia in the presence of toluene. At a higher p_H the enzymes seem to be destroyed, and at a lower value the extraction is probably not so complete. After extraction the suspension was centrifugated and filtered through a bacterial filter, by which clear and almost colourless solutions with good action against lichenin were obtained. With cellophane as a substrate the action of the solution—as well as that of the dry bacteria—was weaker. The depression of the tensile strength of the cellophane strips used was, however, very conspicuons already after few hours. It seems as if this breaking up of the material were the first step in the degradation process, since a considerable diminishing of the strength was observed before any glucose formation could be demonstrated.

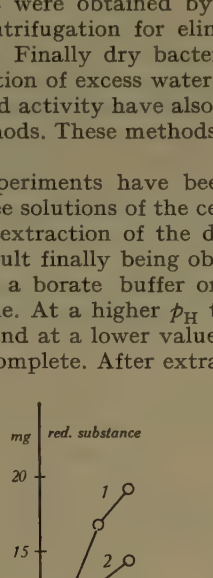


Fig. 1. Formation of reducing substance by preparations of *Cytophaga globulosa*. Substrate: lichenin. The values are calculated as glucose and expressed in mg per sample of 10 ml.

1. 5 mg dry preparation.
2. 1 ml cell-free extract of the same preparation, corresponding to 5 mg.

According to Freudenberg and Ploetz[1], cellulase and lichenase are two specifically distinct enzymes. They have found different p_H-optima for the two enzymes, and have also been able to bring about a fractionation by precipitating with alcohol-ether mixtures. As regards the bacterial enzymes here concerned, no difference seems to exist in p_H-optimum, since both lichenin and cellophane are hydrolyzed with the greatest rapidity at p_H 7. Through this optimum the *Cytophaga* enzymes are also distinct from the fungal enzymes investigated by Freudenberg and Ploetz and from Simola's bacterial enzymes as well as from the snail enzymes studied by Karrer and collaborators. The separation of the cellulase, lichenase and cellobiase has not yet been tried.

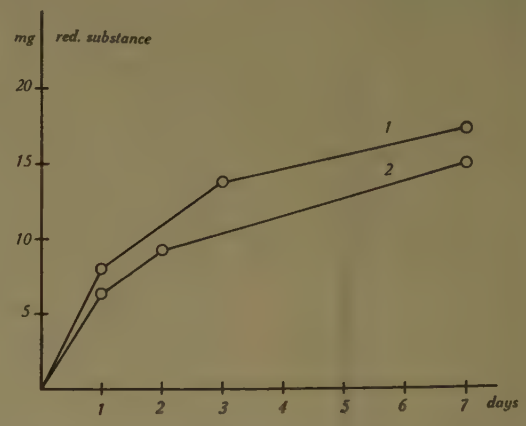


Fig. 2. Formation of reducing substance by preparations of *Cytophaga globulosa*. Substrate: cellophane.

1. 20 mg dry preparation.
2. 8 ml cell-free extract of the same preparation, corresponding to 40 mg.

It was found that the addition of $MgCl_2$ increased the rate of lichenin hydrolysis by the *Cytophaga* preparations markedly. An addition of $CaCl_2$ or NaCl had no such effect.

For the determination of the enzyme action the preparation to be tested was shaken at 36° C with 10 ml of phophate buffer of p_H 7·0 and with lichenin or cellophane as substrates. Reducing sugar was determined according to Willstätter and Schudel, in 2 ml samples taken out.

The figures give an idea of the hydrolysis of lichenin and cellophane in the presence of *Cytophaga* preparations.

Gösta Fåhraeus

Institute of Microbiology, Agricultural College of Sweden, Uppsala, August 30, 1946.

Zusammenfassung

Zellulosespaltende Bakterien von der Gattung *Cytophaga* wurden in durchlüfteter Nährlösung mit Watte gezüchtet. Nach 2 Wochen Bebrütung wurden aus der Lösung Trockenpräparate der Bakterien mittels verschiedenen Methoden hergestellt. Der enzymatische Ab-

[1] H. Pringsheim, Z. physiol. Chem. *78*, 266 (1912).
[2] P. E. Simola, Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. A 34, No 6 (1931).
[3] G. Fåhraeus, Ann. agric. Coll. Sweden *12*, 1 (1944).

[1] K. Freudenberg and Th. Ploetz, Z. physiol. Chem. *259*, 19 (1939); Th. Ploetz, *ib.* *261*, 183 (1939).

bau von Lichenin und umgefällter Zellulose (Cellophan) wurde unter Verwendung dieser Präparate näher studiert. Es war möglich, aus den Trockenpräparaten zellfreie Enzymlösungen durch Extraktion mit Boratpuffer zu erhalten. Diese Lösungen waren sowohl gegen Lichenin als Cellophan wirksam. Mit beiden Substraten wurde ein Optimum bei p_H 7·0 gefunden, was mit dem Zuwachsoptimum der Bakterien übereinstimmt, jedoch von den Optimalwerten früher bekannter Zellulase- und Lichenasepräparate aus Pilzen und Evertebraten abweicht. Mg-Ionen wirkten aktivierend bei der Licheninspaltung.

Über die mechanische Klanganalyse des Ohrs

Die Klanganalyse des Ohrs ist eine der Grundeigenschaften des Gehörs, welche trotz zahlreichen Untersuchungen und Hypothesen vieler Forscher noch nicht einwandfrei klargelegt werden konnte. Fest steht nur, daß die mechanischen Schwingungen des Schalls in der Schnecke bzw. im Cortischen Organ in Nervenerregung umgesetzt werden und bereits in der Schnecke eine mechanische Klanganalyse stattfindet. Nach den neueren Untersuchungen von v. Békésy erfolgt die Klanganalyse nicht allein auf mechanischem Weg, sondern ihre subjektive Feinheit erhält sie erst durch nervös bzw. zentral bedingte Kontrasterscheinungen.

Die meisten bisherigen theoretischen Erklärungen der mechanischen Klanganalyse stoßen auf eine grundsätzliche Schwierigkeit[1]. Die Physik kennt keine andere Möglichkeit einer mechanischen *phasenunabhängigen* Frequenzanalyse als diejenige durch Resonanz, weshalb sich die alte Hensen-Helmholtzsche Resonanztheorie des Hörens in teilweise modifizierter Form bis heute behaupten konnte. Die Frequenzanalyse durch Resonanz setzt jedoch eine nicht zu starke Dämpfung des schwingenden Systems voraus. Damit geraten die experimentellen Ergebnisse am Schall-Leitungsapparat in Widerspruch, die zeigen, daß der Schall-Leitungsapparat aperiodisch gedämpft ist. An der praktisch aperiodischen Bewegung des Schall-Leitungsapparates ist kaum mehr zu zweifeln, da sie sich durch zwei verschiedene Methoden, eine subjektive[2] und eine objektive[3], nachweisen läßt. Im Gegensatz dazu konnte aber eine Resonanz experimentell nicht gefunden werden.

Mit meinen Ausführungen werde ich darlegen, daß eine mechanische Frequenzanalyse ohne Resonanz möglich ist, wie das bereits Reboul[4] nachzuweisen versuchte. Diese Art der Frequenzanalyse ergibt sich aus den folgenden mathematischen Formeln, die die mechanischen Eigenschaften der Schnecke in geeigneter Weise ausdrücken. Das Problem hat einen durchwegs hydrodynamischen Charakter, da die Schnecke mit Flüssigkeit gefüllt ist. Um die Rechnung zu vereinfachen, können alle vorkommenden Größen näherungsweise so reduziert werden, daß der Querschnitt des Schneckenkanals zum Rechteck wird und die Basilarmembran sich auf die ganze Querschnittbreite ausdehnt. Wenn dazu noch der Kanal abgewickelt wird, erhalten wir den auf der Fig. 1 dargestellten Längsschnitt. Da die Kanaltiefe gegenüber der Wellenlänge klein ist, läßt sich die Dynamik der Schnecke unter Vernachlässigung der Reibung und der Masse der Basilarmembran durch die zwei folgenden Differentialgleichungen beschreiben

$$\frac{\partial p}{\partial x} = 2\varrho \cdot \frac{\partial u}{\partial t}$$
$$\frac{\partial u}{\partial x} \cdot h = \frac{\partial p}{\partial t} \cdot c\,. \qquad (1)$$

Dabei bedeuten: p die Druckdifferenz an den beiden Seiten der Basilarmembran, u die Bewegungsgeschwindigkeit in der x-Richtung, ϱ die Flüssigkeitsdichte und

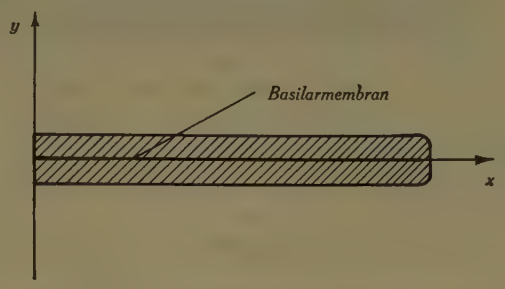


Fig. 1. Schematisierter Längsschnitt durch die vereinfachte Schnecke.

h die Kanaltiefe. c ist ein Maß für die Nachgiebigkeit der Basilarmembran und läßt sich nach den Messungen von G. v. Békésy[1] durch die Funktion

$$c = c_0 \cdot e^{\beta x}$$

darstellen.

Durch die Kombination der beiden Gleichungen (1) und die Einführung einer einfachen harmonischen Funktion mit der Kreisfrequenz ω ergibt sich

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \omega^2 \frac{2 \cdot \varrho \cdot c_0}{h} \cdot e^{\beta x} \cdot p = 0\,. \qquad (2)$$

Die Lösung hiervon lautet

$$p = a\, Z_0 \left(\frac{2}{\beta} \sqrt{\frac{2\varrho \cdot c_0}{h}} \cdot \omega \cdot e^{\frac{\beta}{2} x} \right) \cdot e^{j\omega t}. \qquad (3)$$

Z_0 bedeutet dabei die Zylinderfunktion nullter Ordnung. Die örtliche Ausbuchtung der Basilarmembran wird in diesem Fall durch die Funktion

$$\zeta = a\, c_0 \cdot e^{\beta x} \cdot Z_0 \left(\frac{2}{\beta} \sqrt{\frac{2\varrho \cdot c_0}{h}} \cdot \omega \cdot e^{\frac{\beta}{2} x} \right) \cdot e^{j\omega t} \qquad (4)$$

wiedergegeben. Ihren grundsätzlichen Verlauf für höhere Frequenzen zeigt Fig. 2. Die näherungsweise Be-

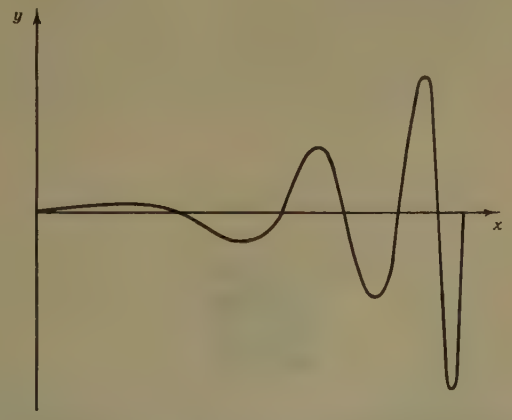


Fig. 2. Wellenbewegung der Basilarmembran ohne Berücksichtigung der Dämpfung.

[1] A. Turmarkin, J. Laryng. a. Otol. *60*, 337 (1945).
[2] W. Türk, Acust. Z. *5*, 129 (1940).
[3] S. Stevens and H. Davis, Hearing, New York 1938.
[4] J. A. Reboul, J. Phys., 9. Ser. *7* (1938).

[1] G. von Békésy: Acta oto-laryng. *32*, 60 (1944).

rücksichtigung der Reibungsverhältnisse führt zu der Differentialgleichung

$$\frac{\partial^2 p}{\partial x^2} = \frac{1}{h}\,[\underbrace{2\,(-\omega^2 \cdot \varrho + j\omega R_1) \cdot c_0 \cdot e^{\beta x}}_{\text{I}} + \underbrace{j\omega^3 \cdot \varrho \cdot R_2 \cdot c_0{}^2 \cdot e^{2\beta x}}_{\text{II}}] \cdot p, \qquad (5)$$

wobei R_1 der Flüssigkeitsreibung und R_2 hauptsächlich der Membrandämpfung entspricht. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß der Faktor II mit der Frequenz und der Entfernung von der Schneckenbasis viel rascher wächst als der Faktor I. I nimmt von der Schneckenbasis bis zu der Spitze wie 1:100 zu, II daher wie 1:10000. An der Schneckenbasis ist der Summand II kleiner als der Summand I und erst in einer gewissen Entfernung x, die von der Frequenz abhängig ist, übersteigt er den Faktor I. In erster Näherung darf daher der Faktor II vor der kritischen Stelle x vernachlässigt werden, für größere Werte von x dagegen der Faktor I. Im ersten Fall entsteht laut Fig. 2 eine Welle, deren Amplitude mit x zunimmt. Die Lösung für den zweiten Fall wird durch

$$\zeta = \frac{a}{\omega R_2} \cdot Z_0 \cdot \left(\frac{1}{\beta} \cdot \sqrt{\omega^2 \cdot \varrho R_2} \cdot c_0 \cdot e^{\beta x} \cdot e^{-j\frac{\pi}{4}} \right) \qquad (6)$$

gegeben und stellt eine sehr stark gedämpfte Welle dar. Die Kombination der beiden Lösungen zeigt, daß die Basilarmembran ein örtliches Schwingungsmaximum aufweist, das sich mit wachsender Frequenz gegen die Schneckenbasis verschiebt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den experimentellen Tatsachen im Tierversuch und den pathologischen Erfahrungen am Menschen. Der

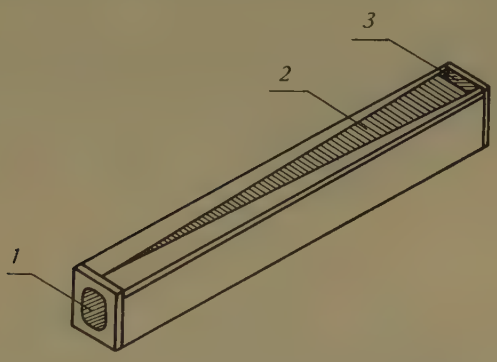


Fig. 3. Schematische Ansicht des Modells der halben Schnecke. *1* Gummimembran, durch welche die Schwingungen zugeführt werden («ovales Fenster»). *2* Dünne Gummimembran («Basilarmembran»). *3* Öffnung («Heliotrema»).

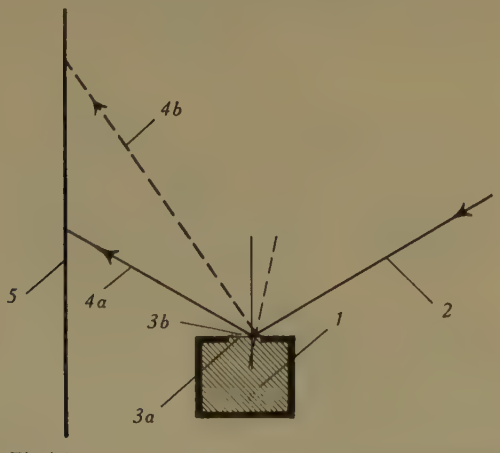


Fig. 4. Einrichtung zum Photographieren der Membranbewegungen. *1* Querschnitt durch den wassergefüllten Kanal des Schneckenmodells. *2* Einfallendes Licht. *3a* Membran in Ruhelage. *3b* Membran ausgebuchtet. *4a* und *4b* Reflektiertes Licht. *5* Photographische Platte.

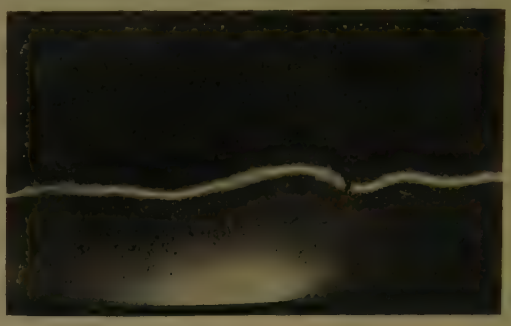


Fig. 5. Fortlaufende Wellen an der Modellmembran.

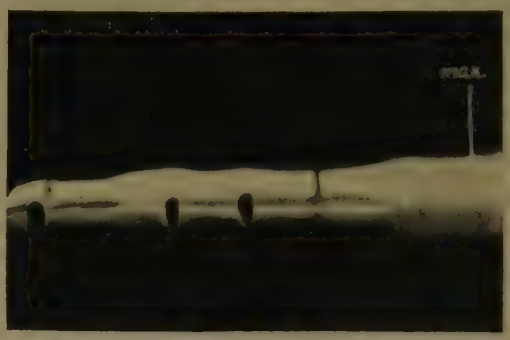


Fig. 6. Amplitudengang der Wellen bei tiefen Frequenzen.

Vorgang vollzieht sich so, daß jede Welle, die die Basilarmembran durchläuft, zuerst an Amplitude gewinnt, um nach Überschreiten einer kritischen Stelle rasch immer kleiner zu werden. Da die Differentialgleichungen linear sind, dürfen die Lösungen für verschiedene Frequenzen addiert werden. Wirken zwei genügend voneinander verschiedene Frequenzen gleichzeitig ein, so müssen sich dementsprechend auf der Basilarmembran zwei Schwingungsmaxima ausbilden, was eine mechanische Frequenzanalyse bedeutet. Damit ist die Möglichkeit der *mechanischen Frequenzanalyse ohne Resonanz* mathematisch nachgewiesen.

Nach dieser Erklärung sind für die mechanische Frequenzanalyse im Ohr *zwei Faktoren maßgebend*, nämlich die *Nachgiebigkeit* und die *Dämpfung der Basilarmembran*.

Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit der dargelegten Erwägungen bringen die folgenden Fig. 5 bis 8, welche an dem in Fig. 3 dargestellten Modell der halben Schnecke aufgenommen wurden. Um die Bewegung der «Basilarmembran» photographieren zu können, wurde sie mit einer dünnen Wasserschicht bedeckt, die ein spaltförmiges Strahlenbündel von parallelem Licht reflektiert und damit auf einer hinter dem Modelltisch befestigten photographischen Platte einen Lichtstrich wirft. Fig. 4 gibt die Anordnung schematisch wieder. Aus ihr geht hervor, wie die Schwingungen der Membran die Verschiebungen des Lichtstriches auf der Platte bewirken. Die Photographie der fortlaufenden Wellen erfolgt mit stroboskopisch syn-

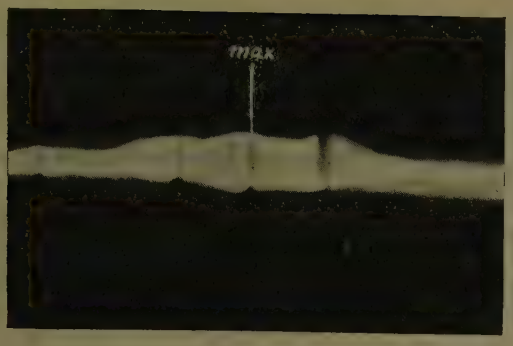


Fig. 7. Amplitudengang der Wellen bei mittleren Frequenzen.

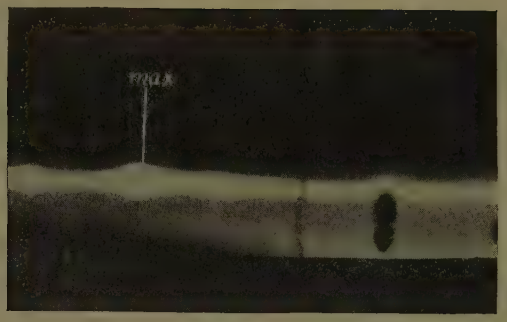


Fig. 8. Amplitudengang der Wellen bei hohen Frequenzen.

chron unterbrochenem Licht (Fig. 5). Fig. 6—8 zeigen den Amplitudengang der Wellen auf der Membran an der Breite des weißen Bandes, aufgenommen in gewöhnlichem Licht, Fig. 6 bei tiefen, Fig. 7 bei mittleren und Fig. 8 bei hohen Frequenzen. Infolge der Ungleichheiten der Membranspannung ist der Amplitudengang etwas unregelmäßig, immerhin tritt das Schwingungsmaximum deutlich hervor. Es wandert mit zunehmender Frequenz von der «Schneckenspitze» zur «Schneckenbasis». Die Dämpfung war bei dem Modell verhältnismäßig kleiner als bei der wirklichen Schnecke.

Die Möglichkeit der Anschaffung der Apparate verdanken wir einer Stiftung der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften.

J. Zwislocki

Elektroakustisches Laboratorium der Universitätsklinik für Ohren-, Nasen- und Halskrankheiten, Basel, den 23. Juli 1946.

Summary

The author shows mathematically and experimentally, that a mechanical frequency-analysis in the cochlea is possible *without resonance* and that the yielding and damping of the basilar membrane are determinative.

Compte rendu des publications - Bücherbesprechungen Recensioni - Reviews

Radiocristallographie

Par André Guinier
294 pp., 145 fig. et 16 pl.
(Dunod, Paris 1945) (Fr.fr. 725.—)

Unter «Radiokristallographie» versteht der Verfasser nicht etwa die Lehre der Anwendung piezoelektrischer Kristalle auf radiotechnische Probleme, sondern «Röntgenkristallographie», und zwar speziell die Anwendung der röntgenographischen Feinstrukturmethoden auf Fragen der Chemie und Metallographie. Das Buch behandelt also nicht die Methoden zur vollständigen Kristallstrukturbestimmung, sondern soll dem technisch Interessierten zeigen, was man mittels Röntgenstrahlen alles erreichen kann. Die Überschriften der acht Kapitel werden am besten eine Vorstellung des reichhaltigen Inhaltes dieses für seine Zwecke vortrefflichen Buches geben: Allgemeine Eigenschaften der Röntgenstrahlen, die Quellen der Röntgenstrahlen (hier sei besonders auf die Kombination: offene Röhre mit Molekularpumpe (Fa. Beaudouin), die sicher sehr empfehlenswert ist, und auf die Bedeutung der Form der Kathode hingewiesen), Elemente der Kristallographie und Theorie der Röntgenstrahlinterferenzen an Kristallen, Röntgendiagramme kristalliner Pulver oder mikrokristalliner Festkörper, Röntgendiagramme von Einkristallen, Röntgendiagramme mittels streng monochromatischer Strahlung (durch Verwendung eines gebogenen Einkristalls erhalten, sehr intensive Sekundärstrahlung, Nachweis einer fremden Kristallart in Konzentrationen von etwa 1:1000 möglich), Studium des Kristallgitters (Gemischanalyse, Präzisionsgitterkonstanten-Bestimmung), Studium der Struktur der Elementarzelle (Mischkristalle, Überstrukturen), Abweichungen vom Idealbau (thermische Bewegung, mechanische Deformationen), Röntgeninterferenzen an amorphen Körpern, Teilchengrößenbestimmung nach der Kleinwinkelmethode. — In einem Anhang befinden sich die Ableitung einiger Formeln im einzelnen und eine Zusammenstellung aller für den praktischen Gebrauch wichtigen Tabellen.

Die Darstellung ist überall sehr klar und flüssig gehalten, und es ist nur zu bedauern, daß das Buch nicht auf besseres Papier gedruckt werden konnte, während die Tafeln mit den wiedergegebenen instruktiven Röntgenaufnahmen von guter Qualität sind.

W. Nowacki

Laboratory Manual of Spot Tests

By Dr. Fritz Feigl
Translated from the German manuscript by Ralph E. Oesper, Ph. D., vii + 276 pp.
(Academic Press Inc., New York 1943) ($3.90)

Die praktische Bedeutung der Tüpfelanalyse dürfte heute allgemein anerkannt sein. Dennoch sind die Handhabung und die theoretischen Grundlagen der Tüpfelanalyse bei weitem nicht jedem Chemiker und Technologen vertraut. Dies ist wohl dadurch bedingt, daß diese Art der Analyse entweder gar nicht oder aber an einer ungeeigneten Stelle in das akademische Lehrprogramm

aufgenommen wurde. Wie der Referent aus eigener Erfahrung bestätigen kann, sind die theoretischen Grundlagen der Tüpfelanalyse zu komplex, um vom jüngeren Studenten ausreichend verstanden und gewürdigt werden zu können. Daher wird er sich, wenn er die Materie in den untern Semestern zu bewältigen hat, bestenfalls eine gewisse technische Routine aneignen. Die Erlernung einer Routine soll aber nicht das Resultat einer akademischen Ausbildung sein.

Feigl schlägt daher vor, einen speziellen, etwa dreimonatigen Kurs, der sich mit der Tüpfelanalyse in ihren theoretischen und praktischen Aspekten befaßt, dort in das Lehrprogramm einzuschalten, wo vom Durchschnittsstudenten erwartet werden darf, daß er das ihm Gebotene aufnehmen und verarbeiten kann. Angesichts des allgemeinen Interesses, das die Tüpfelanalyse heute beanspruchen darf sowie aus pädagogischen Erwägungen verdient dieser Vorschlag gebührende Aufmerksamkeit.

Das vorliegende «Manual» ist in der Absicht geschrieben worden, für einen solchen Kurs als Einführung und Anleitung zu dienen. Die Besprechung der theoretischen Grundlagen der Tüpfelanalyse, die Beschreibung der dabei verwendeten Hilfsmittel sowie diejenige ihrer Handhabung nimmt daher etwa ein Drittel des Buches ein (3 Kapitel). Hierauf folgen je ein Kapitel über anorganische Analyse, über qualitative organische Analyse, über die Analyse von Gesteinen und Mineralien, über die Prüfung technischer Produkte, über die Verwendung der Tüpfelanalyse bei der Untersuchung biologischen Materials und schließlich über «Tüpfelkolorimetrie».

In jedem Kapitel werden zuerst die Problemstellung und die theoretischen Grundlagen der Analyse ausführlich besprochen und dann an Hand verschiedener instruktiver Beispiele die praktische Ausführung demonstriert. Der Text ist klar und die Sprache einfach und frei von jeder Gelehrsamkeit. Leider wurden keine Literaturzitate aufgenommen, so daß der interessierte Leser sich hiefür den andern bekannten Veröffentlichungen desselben Autors: «Qualitative Analysis by Spot Tests» (2. Auflage, New York 1939) und «Specific and Special Reactions» (New York 1940) zuwenden muß. Dennoch dürfte das vorliegende «Manual» sowohl dem Studenten als auch dem fortgeschrittenen und praktischen Chemiker, der seine analytischen Kenntnisse auf moderner Basis auffrischen will, wertvolle Dienste leisten.

D. A. Prins

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Experientia majorum

Zur Vorgeschichte der Narkose

Der 16. Oktober 1846 gilt in der Geschichte der Medizin als derjenige Tag, an dem eine der Grundlagen für die moderne operative Therapie geschaffen wurde. In Boston verwendete der Zahnarzt William Th. Morton auf der chirurgischen Station von J. C. Warren zum erstenmal bei einer größeren Operation den Äther zur Allgemeinnarkose. So umstritten lange Zeit die Frage war, wem die Ehre des Erfinders gebühre, so steht doch unzweifelhaft dies eine fest: an diesem Tage begann das neue Betäubungsverfahren seinen Siegeslauf durch die ganze Welt anzutreten.

Daß auch die allgemeine Anästhesie nicht plötzlich da war, sondern aus uralten Verfahren hervorging, soll der kurze, durch einige Dokumente illustrierte Überblick über die Vorgeschichte der Allgemeinnarkose zeigen. Diese kann unter das Kennwort *Betäubung mit Hilfe von Pflanzensäften* zusammengefaßt werden.

«Solange es Menschen auf der Erde gegeben hat, mußten diese — rein instinktiv — von der Überzeugung durchdrungen gewesen sein, daß sie in ihren materiellen Lebensbedürfnissen direkt oder indirekt auf die Pflanzenwelt angewiesen seien.» Diese Worte Georg Dragendorffs gelten auch für die Hilfsmittel, um dem körperlichen Schmerz zu begegnen. Zu diesen gehören die Säfte namentlich dreier Pflanzen, die schon in den Schriften des Altertums zu finden sind: die Mandragora, der Hanf (Haschisch) und der Mohn. Aus der *Materia medica* des Dioskurides (1. Jahrhundert n. Chr.), des größten Pharmakologen des Altertums, der sich in botanischer Hinsicht teilweise auf Theophrast stützte, übernahm sein Zeitgenosse Plinius d. Ä. (23—79 n.Chr.) die Beschreibung der Mandragora. Im 25. Buch seiner Naturgeschichte (Kap. 94 der deutschen Übersetzung von G. C. Wittstein, Leipzig 1881) findet sich im Anschluß an den Abschnitt über die Ägilops folgende Charakteristik:

«Einige haben dazu auch die Mandragora gebraucht, doch jetzt bedient man sich ihrer zu diesem Zwecke nicht mehr. Gewiß ist aber, daß das Pulver der Wurzel mit Rosenöl und Wein Augengeschwüre und -schmerzen vertreibt. Auch den Saft setzt man vielen Augenmitteln zu. Man unterscheidet von der Mandragora, welche einige auch Circaea nennen, zwei Arten, eine weiße oder männliche und eine schwarze oder weibliche: letztere hat lattichähnliche, aber schmalere Blätter, rauhe Stengel, zwei bis drei röthliche, innen weiße, fleischige, lockere, fast ellenlange Wurzeln, haselnußgroße Früchte und Samen wie die Birnen. Die weiße heißt auch Arsen, Morium oder Hippophlomus, hat weiße und breitere Blätter als die andere Art, etwa wie der Gartenlattich. Das Ausgraben geschieht, nachdem man sich überzeugt hat, daß kein entgegenwehender Wind herrscht, und nachdem man, das Gesicht gegen Westen gerichtet, mit einem Schwerte drei Kreise gezogen. Sowohl aus den Früchten wie aus dem von der Spitze befreiten Stengel der Wurzel und den dünnen Zweigen gewinnt man durch Anritzen oder Kochen einen Saft. Man schneidet auch die Wurzeln in Scheiben und legt sie in Wein. Nicht überall enthält die Pflanze Saft, ist es aber der Fall, so sammelt man ihn zur Zeit der Weinlese; er riecht unangenehm, am unangenehmsten von der Wurzel und Frucht. Die reifen Früchte der weißen Art trocknet man im Schatten; den Saft derselben wie auch der zerstampften oder in dunkelm Wein zu einem Drittheil eingekochten Wurzel läßt man an der Sonne dick werden. Die Blätter bewahrt man zweckmäßiger in Salzwasser auf, denn der Saft der frischen ist giftig und folglich auch schädlich. Der bloße Geruch der Früchte verursacht Kopfbeschwerden, nichtsdestoweniger genießt man sie in einigen Ländern; wer aber, die Wirkung nicht kennend, zu oft daran riecht, wird betäubt, und wer zu viel davon genießt, stirbt. Je nach der Constitution des Einnehmenden richtet man die Dosis ein, wenn man Schlaf erregen will; das gewöhnliche Maaß ist ein Cyathus als Trank. *Auch nimmt man den Trank* gegen Schlangen und *vor dem Schneiden oder Stechen*

(am eigenen Körper) ein, um keine Schmerzen zu empfinden: Ja, Manche verfallen zu diesem Zwecke schon in Schlaf, wenn sie nur daran riechen.»

Wie Dioskurides empfiehlt also auch Plinius den mit Wein vermischten Saft der Früchte, die unter Wahrung gewisser geheimnisvoller Regeln gewonnen werden, zur Beseitigung und Vermeidung der Schmerzen, namentlich auch solcher, die bei der Vornahme von Operationen entstehen. Männliche (ἀρρὴν oder «ἀρσὴν») und weibliche Alraunpflanze (*Atropa Mandragora* L.) enthalten das dem Atropin nahestehende Mandragorin. Die dadurch erzeugte allgemeine Betäubung wird also zur Ausführung von Operationen benutzt. Dieses Rezept zur «enteralen Narkose» findet sich in ähnlicher Form das ganze Mittelalter hindurch bei italienischen, deutschen, französischen und englischen Ärzten.

Wegen seiner allgemeinen Wirkung wird ebenfalls schon im Altertum der Hanf (Haschisch) benützt. Der französische Gelehrte Stanislas Julien berichtet aus der chinesischen Medizin des 3. Jahrhunderts nach Christus von dem Arzt Hoa-To (unter der Dynastie der Wei), daß er für Operationen an den Knochen und an den Eingeweiden die Räucherdämpfe eines Hanfpräparates (*Cannabis indica*) benutzte: dieses habe innert weniger Augenblicke zum völligen Verlust des Bewußtseins geführt. Der Patient besaß später keinerlei Erinnerung an die Operation. Unter der Rauschwirkung des Cannabinols (eines Alkohols wahrscheinlich von der Formel $C_{22}H_{28}O_2$, s. A. R. Todd, Exper. *2*, 60 [1946]) konnte in absoluter Schmerzlosigkeit operiert werden.

Das dritte Betäubungsmittel, das schon in den ältesten pharmakologischen Schriften eine große Rolle spielt, ist das Opium. Doch soll hier nicht auf seine innere Verwendung eingegangen werden. In unserem Zusammenhang ist von Interesse dessen spezielle Applikation in der Form des sogenannten Schlafschwammes, der durch die Inhalation wirken sollte. Zwar ist das Prinzip der Inhalation bereits Dioskurides bekannt. Dieser schreibt von der Mandragora, sie wirke eingeatmet, *per clysma* und getrunken auf dieselbe Weise. Von den «*Spongia somnifera*» scheint jedoch, wie H. E. Sigerist nachgewiesen hat, im sogenannten «Bamberger Antidotarium» erstmals die Rede zu sein.

«Ypnoticum adiutorium id est somnificum conveniens his qui cirurgiam operantur aut sectiones, ut dolores non sentiant soporati. Recipit: opio tevaicu Z, mandragoris sucus ex foliis uncie octo, cicute his viridis sucus, iusquiami sucu uncie tres in unum cum aqua sufficienti, ut sucum faciat et ipsum sucum in spungie rude sicca redigis et diligenter siccabis. Et dum uti volueris, ipsa spongia ad hora infundis in calida et naris adponis et facit, ut ad se ipsum rapiat spiritum, donec dormiet, et dum expergisci volueris, alia spungia in aceto calefacto infusa ad nares ponit.»

Diese vom genannten Forscher veröffentlichte Handschrift wurde im 9. oder 10. Jahrhundert von einem deutschen Mönch geschrieben. Die wirksamen Bestandteile des «*Ypnoticum adiutorium*» sind Opium, Mandragora, Schierling (cicuta) und Bilsenkraut («iusquiamus» = «hyoscyamus»). Neu erscheint hier die Art der Anwendung, d. h. das Vorlegen des mit dem Saft durchtränkten Schwammes vor die Nase, von wo aus der «*spiritus*» in den Körper eindringen und Schlaf hervorrufen soll. Zum Aufwachen des Patienten wird ein mit Essig durchtränkter Schwamm empfohlen. Diese Methode wurde nach Walter von Brunn schon in der alexandrinischen Heilkunde angewendet, geriet dann aber offenbar in Vergessenheit.

Zu neuem Ansehen verhalf ihr die «Cyrurgia» des italienischen Gelehrten und Operateurs Teodorico Borgognoni (Theodoricus Cerviensis, 1209—1298), der sein Leben als Bischof von Cervia beschloß. In einem Sammelband über mittelalterliche Chirurgie, der bei Octavianus Scotus in Venedig im Jahre 1498 erschien, teilt der vielseitige Mönch unter der Überschrift *De somnisferis distillationibus* folgende *Confectio saporis* mit (Buch 4, Kap. 8, pag. 146^v):

«Rp. Opii et succi mori immaturi. iusquiami. succi coconidii. succi foliorum mandragore. succi edere arboree. succi mori silvestris. seminis lactuce. seminis lapacii quod habet poma dura et rotunda et cicute ana unciami. hec omnia in unum commisce in vase eneo; ac deinde in istud mitte spongiam novam: quod totum ebulliat: et tandiu ad solem canicularibus diebus donec omnia consumat; et decoquatur in ea; quotiens autem opus erit mittas ipsam spongiam in aquam calidam per unam horam; et naribus apponatur; quousque somnum capiat, qui incidendus est et sic fiat cyrurgia qua per acta ut excitetur per aliam spongiam in aceto infusam; frequenter ad nares ponas. Item feni[culi] radicum succus in nares immittatur; mox expergiscitur.»

Dieses Rezept ist, wie der Verfasser selber sagt, dem Arzneimittelschatz seines Vaters, des berühmten Chirurgen Hugo von Lucca (1. Hälfte 13. Jhdt.) entnommen, der als einer der Vorläufer der Asepsis gelten darf. Hugo benützte also außer den üblichen Säften auch denjenigen der Brombeere, des Efeus und der Ampfer, also reichlich Flüssigkeit enthaltender Pflanzen. Ähnlich wie nach der älteren (auch von der salernitanischen Schule überlieferten) Vorschrift mußte der mit diesen Säften durchtränkte Schwamm in den Hundstagen getrocknet und vor dem Gebrauch eine Stunde in warmes Wasser eingelegt werden. Zum Aufwecken dient hier auch Fenchelsaft. Während der Pharmakolog Theodor Husemann, der sich mit den Schlafschwämmen eingehend beschäftigt hat, zur Annahme einer teilweise suggestiven Wirkung der Schlafschwämme neigt, glaubt von Brunn einen narkotischen Einfluß nur dann annehmen zu dürfen, wenn die durchtränkten Schwämme in die Mundhöhle eingeführt wurden. Tatsächlich zeigten die von M. L. Baur daraufhin an Menschen angestellten pharmakologischen Versuche keinerlei narkotischen Effekt bei der «Inhalation» der Schlafschwammsäfte.

Es dürfte schwierig sein, bei diesen «Narkosen» des Mittelalters die «inhalatorische» von der «enteralen» Wirkung zu trennen. Beide Methoden greifen in bezug auf den therapeutischen Effekt eng ineinander über, so daß schließlich nur die Art der Zufuhr verschieden zu sein scheint. Dies zeigt wohl auch der auf die Anästhesie bezügliche Passus aus der «Bündth-Ertznei» (1460) des Heinrich von Pfolspeundt, eines um die Mitte des 15. Jahrhunderts lebenden Deutschordensritters, der als erster deutscher Chirurg die Schußwunden erwähnt. Seine Anweisung zur Erregung des künstlichen Schlafes lautet nach der Ausgabe von Haeser und Middeldorpf folgendermaßen:

«Dy erste künst, wie man einen schlaffen macht.

Wye man eynen schlaffen macht, den man schneiden wolde, ader sünst gerne schloffenn machen, der krangk were, und nicht schloffen kunde.

Item nim saffte von swartzen mohen, ader schwartz olemag, der wechst do in india, den findestu in der apoteken, den heyss man opium, und den safft von pilsenssamen, und den safft von alrawenn bletter, und den safft von maülperen, dy noch nicht zceytigk sein, und nim den safft von thalm krawth, und von der wurtz, und denn safft von butzerling, anders genannt schirbingk, unnd den safft von eppe, und nim lactükenn szamen und kellerhals kornern. unnd dy stücke nim all gleych, ittzlichs eyn loth, unnd stos dy szamen und den safft. und zcwing das dürch eyn toch, und lass den swam dy materien all tzw sich zeihen, adder nim zcwen adder drei swem, de den zceüg in sich zaihenn, und thu dy swam jglichen in eyn glessen topff, und vor kleyb oben woll, und settze den topff an dy szonne, adder jn dy werm in eyne stobbenn, unnd lass das szo langk stehenn,

bis dy materie in denn swam dorre. Dornach behalt den swam, und wen du ehn nüttzen wilt, szo lege den schwam in eynn warm wasser eyn stunde, und dornach szo lege den schwam dem menschen alsso langk vor dy nassenn, biss er schloffen wyrdt. und lass in den wydder dorre werden, jn massen als vor. unnd wan du ehn nüttzen wilt, szo thu jm wy zcuvorn.

Item wyltu inn wydder wachenn, szo nim fenchel szammen mith essig gemengt, unnd wolgerybben und geüs ein wenigk boröl, dortzw. uund nim bomwoll adder nodtwergk und mache das wol nass in dem, und mache zcapffenn daraüss, und stoss im dy in dy nassenn, doch nicht so gross, das her do durch odem holen mag. unnd tzw tzyttenn mache im wydder frish zcapffen in dy nassenn, das treib szo langk, biss er wider erwachet, das heschicht baldt dornoch.» (S. 21.)

Pfolspeundt gebraucht den mit betäubenden Stoffen (hier auch des «thalm krawth», worunter nach Husemann die Belladonna [Tollkirsche] zu verstehen ist) durchtränkten Schwamm auch für die Behandlung Kranker. Daraus, daß beide Indikationen im gleichen Kapitel behandelt sind, dürfte doch wohl die langsam eintretende Wirkung der im Schwamm enthaltenen Stoffe hervorgehen. Ihre Aufnahme durch die Atmungsorgane wird man also wohl nicht voraussetzen dürfen.

Die langsam eintretende und für chirurgische Zwecke zu wenig tiefe Narkose mag dazugeführt haben, daß die ersten bedeutenden Chirurgen der neueren Zeit von der Anwendung der Schlafschwämme abkamen. Außerdem dürften die starken Giftstoffe nicht selten schädigend gewirkt haben. So ist die folgende Warnung des päpstlichen Leibchirurgen Giovanni de Vigo (gest. um 1520) wohl verständlich (*Practica*, Lyon 1582, Lib. IV, Tract. VII, cap. VII: *De membro corrupto*):

«*Et quia in hac curatione nonnulli sunt qui ante incisionem iubent membrum sopiri, seu obdormentari applicatione medicaminis opiati, et spongiam opiatam odorari; ut his duobus modis totum corpus sopiatur seu dormentetur quo membrum operationem incisionis sentire non valeat. In hoc salva eorum pace, non sine eminenti pericolo aegrotantis hoc negotium cum opiatis efficitur.*» (S. 496.)

Statt der gefahrvollen Narkotika, die auch zur lokalen Anästhesie benutzt werden (wie aus dem Passus über die Mandragora, S. 608, hervorgeht), empfiehlt Vigo die starke Umschnürung der Extremitäten. Auch Ambroise Paré, der größte französische Chirurg des 16. Jahrhunderts, warnt vor der Verwendung der Schlafschwämme. Trotzdem weist das Jahr 1847 noch eine Empfehlung dieses Verfahrens durch den französischen Arzt Dauriol in Toulouse auf. Eine längst obsolet gewordene mittelalterliche Methode lebte also nochmals kurz auf in einer Zeit, die ganz neue Zielsetzungen der operativen Therapie gebracht hatte.

H. Buess

Sixth International Congress on Experimental Cell Research

The Sixth International Congress on Experimental Cell Research is to be held in Stockholm 10th—16th July 1947. The Congress will be organized by a Swedish working committee. Prof. J. Runnström of Wenner-Grens Institute will act as chairman for the Conference and Prof. T. Caspersson and Dr. Hydén of the Karolinska Institute as secretaries. A preliminary programme will be published at the beginning of the autumn. The Conference will include a series of symposia on important problems in experimental cell research from the physico-chemical, physiological and morphological aspects. The Swedish organizing committee hopes that cell research workers of all kinds will take advantage of this occasion for exchanging experiences and renewing contact with their colleagues. Suggestions or questions regarding the Conference should be sent to the secretaries under the address "Karolinska Institutet, Stockholm".

Atomic Scientist's Association

Clarendon Laboratory, Oxford, August 27th 1946:

A Conference of the Atomic Scientist's Association of Great Britain was held in Oxford, attended by a number of physicists from other countries at present in England. The aims of the Association are to maintain in Great Britain an informed public opinion about atomic energy, in order that all possible steps shall be taken to secure, in the words of the Washington Declaration of November 1946, international control to the extent necessary to insure its use only for peaceful purpose. At a meeting of the Conference on July 30th, some visiting scientists offered in their personal capacities to be responsible for liaison and for the exchange of published literature between the A.S.A. of Great Britain and any bodies already existing or which might be set up with similar aims in their own countries. The countries included were France, Holland, India, Norway, Sweden, Switzerland and the U.S.A.

The Atomic Scientist's Association would be most grateful if this letter could be brought to the notice of the scientists of all countries, and hopes that it will be possible for a correspondent to be appointed, with whom it can keep in touch.

M.H.L. Pryce, vice-president and foreign correspondent of the Atomic Scientist's Association of Great Britain.

Distribution

Argentine:	Academia Nacional de Ciencias Exactas, Fisicas y Naturales.
Australia:	Royal Societies of N.S.W., Queensland South Australia, Victoria, Western Australia, Tasmania.
Belgium:	Acad. Roy. des Sci., Lett., et Beaux Arts, and Prof. C. Manneback, Louvain.
Brazil:	Prof. G. Wataghin, São Paolo.
Canada:	Roy. Soc. of Canada and Dr. P. R. Wallace, National Research Council.
China:	National Academy of Peiping.
Czechoslovakia:	Ceska Akad. Ved. a Umeni and Dr. J. Alter, Prague.
Denmark:	Prof. N. Bohr, Copenhagen.
Jugoslavia:	Acad. of Nat. Sci.
New Zealand:	Royal Soc. of N. Z.
Poland:	Soc. Scient. ac Litt. Varsavensis.
South Africa:	Royal Soc. of S.A.
U.S.S.R.:	Acad, of Sci. and Prof. P. Kapitza, Moscow.

SECALE-ALKALOIDE SANDOZ

Die Chemiker und Pharmakologen der Sandoz AG. sind an der Aufklärung der Mutterkorn-Chemie und -Pharmakologie führend beteiligt.

1. Ergotamingruppe

Ergotamin

Stoll 1918

Ergotaminin

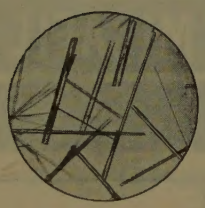
Ergosin

Ergosinin

Smith und Timmis 1937

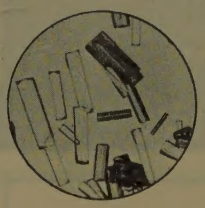
2. Ergotoxingruppe

Ergocristin

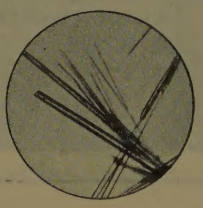


Ergocristinin

Stoll und Burckhardt 1937

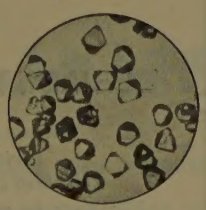


Ergokryptin



Ergokryptinin

Stoll und Hofmann 1943



Ergocornin

Ergocorninin

Stoll und Hofmann 1943

3. Ergobasingruppe

Ergobasin

Stoll und Burckhardt 1935

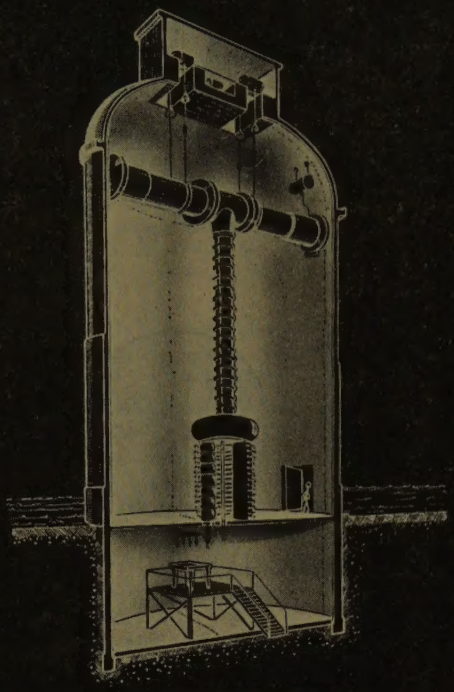
Ergobasinin

Smith und Timmis 1936

(Partialsynthese: *Stoll und Hofmann 1936*)

SANDOZ

SANDOZ



Gleichrichteranlage für 1200 kV Gleichspannung mit darüberliegendem Transformator (Entwurf)

MICAFIL

Hochspannungsanlagen für Laboratorien
Gleichspannungsanlagen
Kugelfunkenstrecken
Pressgas-Messkondensatoren
Fahrbare Prüfanlagen
Hochvacuumpumpen

MICAFIL AG. ZÜRICH

Watte

für technische Zwecke, in Paketen und Rollen. Watteblätter, ungeleimt und geleimt. Geprägte Wattefilter aus chemisch reiner Baumwollwatte.

FLAWA

SCHWEIZER VERBANDSTOFF- UND WATTEFABRIKEN AG., FLAWIL

Seit 1. Januar 1946 erscheint in unserem Verlag die Zweimonatsschrift

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Revue de mathématiques élémentaires
Rivista di matematica elementare
Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts

Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer

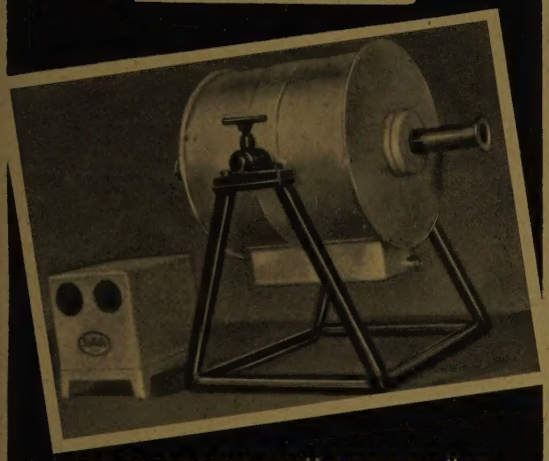
Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrechtzuerhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte im Umfang von je 16 Seiten Fr. 6.– (Ausland Fr. 9.–) Einzelnummer Fr. 1.50

Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung oder beim

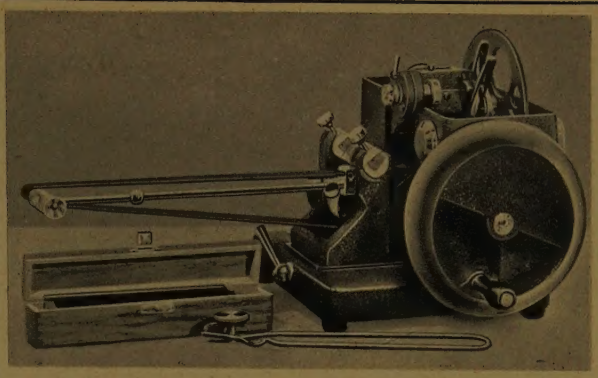
VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Salvis



ELEKTRISCHE WÄRMEGERÄTE
FÜR LABORATORIEN

SALVIS AG. LUZERN
FABRIK ELEKTR. APPARATE



REICHERT

Serienschnitt-Mikrotome
Gefrierschnitt-Mikrotome
Schlitten-Mikrotome
Hand-Mikrotome

Verlangen Sie Prospekt!

Generalvertretung für die Schweiz:

CARL BITTMANN
BASEL

Telephon (061) 2 22 38 Petersgraben 33

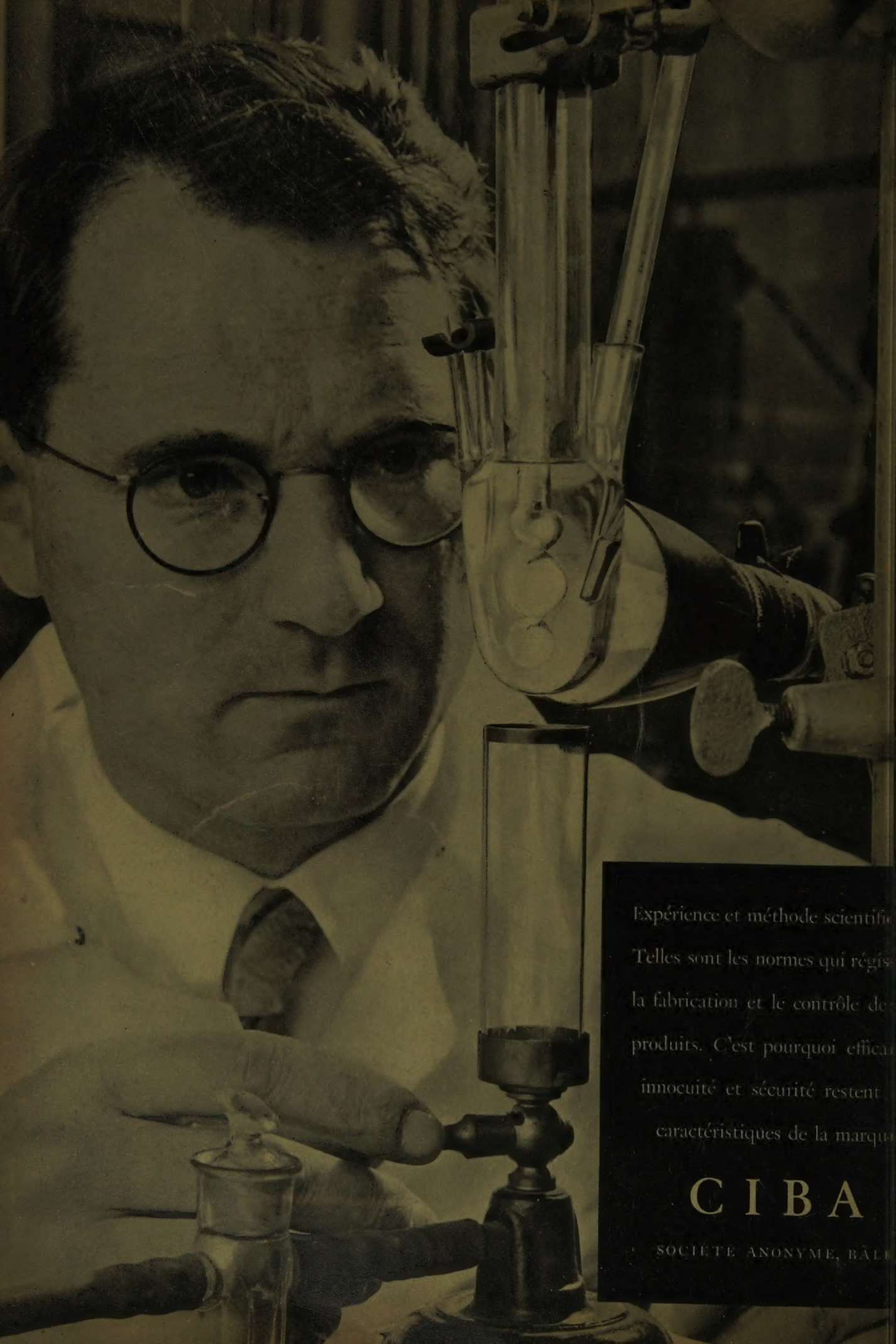
10 JAHRE CILAG

Eine kurze Zeit, wenn man bedenkt, welche wissenschaftliche und praktische Arbeit in den Laboratorien sowie im Betrieb zu bewältigen ist, um hochwertige und konkurrenzfähige Medikamente gebrauchsfertig herstellen zu können.

Zielbewußte und seriöse Forschung, verbunden mit einem initiativen und allen Anregungen offenstehenden Mitarbeiterstab, ermöglichten es der CILAG in den 10 Jahren ihres Bestehens, eine Reihe hochwirksamer Arzneimittel zu entwickeln.

CILAG

SCHAFFHAUSEN


Expérience et méthode scientifi
Telles sont les normes qui régis
la fabrication et le contrôle de
produits. C'est pourquoi effica
innocuité et sécurité restent
caractéristiques de la marqu
CIBA
SOCIÉTÉ ANONYME, BÂL